

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391234 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.06.21

(22) Дата подачи заявки
2021.10.21

(51) Int. Cl. C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)

(54) МОДУЛЯТОРЫ ПУТИ ИНТЕГРИРОВАННОГО ОТВЕТА НА СТРЕСС

(31) 20203311.4; 21192154.9

(32) 2020.10.22; 2021.08.19

(33) EP

(86) PCT/EP2021/079209

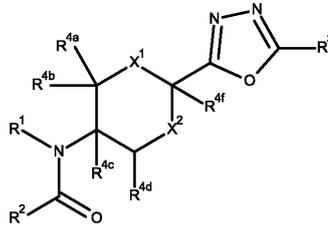
(87) WO 2022/084447 2022.04.28

(71) Заявитель:
ЭВОТЕК ИНТЕРНЭШНЛ ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:
Аттон Холли Виктория, Браун
Кристофер Джон, Конверс-Ренье
Серж, Палмер Кристофер Фрэнсис,
Саббах Мохамад, Уолтер Дэрил
Саймон (GB)

(74) Представитель:
Квашнин В.П. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I)



или их фармацевтически приемлемым солям, сольватам, гидратам, таутомерам или стереоизомерам, где R¹, R², R³, R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^{4d}, R^{4f}, X¹, X² имеют значение, указанное в описании и формуле изобретения. Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, их применению в качестве лекарственного средства и в способе лечения или профилактики одного или нескольких заболеваний или нарушений, связанных с интегрированным ответом на стресс.

A1

202391234

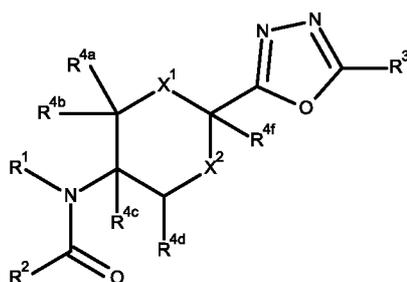
202391234

A1

МОДУЛЯТОРЫ ПУТИ ИНТЕГРИРОВАННОГО ОТВЕТА НА СТРЕСС

ОПИСАНИЕ

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



(I)

или их фармацевтически приемлемым солям, сольватам, гидратам, таутомерам или стереоизомерам, где R^1 , R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4d} , R^{4f} , X^1 , X^2 имеют значение, указанное в описании и формуле изобретения. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, их применению в качестве лекарственного средства и в способе лечения или профилактики одного или нескольких заболеваний или нарушений, связанных с интегрированным ответом на стресс.

Интегрированный ответ на стресс (ISR) представляет собой клеточную реакцию на стресс, общую для всех эукариот (1). Нарушение регуляции передачи сигналов ISR имеет важные патологические последствия, связанные, среди прочего, с воспалением, вирусной инфекцией, диабетом, раком и нейродегенеративными заболеваниями.

ISR является общим знаменателем различных типов клеточных стрессов, приводящих к фосфорилированию альфа-субъединицы эукариотического фактора инициации трансляции 2 (eIF2alpha) по серину 51, что приводит к подавлению нормального синтеза белка и экспрессии генов ответа на стресс (2). В клетках млекопитающих фосфорилирование осуществляется семейством из четырех киназ eIF2-альфа, а именно: PKR-подобной киназой ER (PERK), двухцепочечной РНК-зависимой протеинкиназой (PKR), гем-регулируемой киназой eIF2-альфа (HRI) и общей контрольной недерепрессивный 2 (GCN2), каждая из которых реагирует на различные экологические и физиологические стрессы (3).

eIF2альфа вместе с eIF2бета и eIF2гамма образуют комплекс eIF2, который играет ключевую роль в инициации нормальной трансляции мРНК (4). Комплекс eIF2 связывает

GTP и Met-tRNA_i, образуя тройной комплекс (eIF2-GTP-Met-tRNA_i), который рекрутируется рибосомами для инициации трансляции (5, 6).

eIF2B представляет собой гетеродекамерный комплекс, состоящий из 5 субъединиц (альфа, бета, гамма, дельта, эпсилон), которые в дубликате образуют GEF-активный декамер (7).

В ответ на активацию ISR фосфорилированная eIF2-альфа ингибирует опосредованный eIF2B обмен GDP на GTP, что приводит к уменьшению образования тройных комплексов и, следовательно, к ингибированию трансляции нормальных мРНК, характеризующейся связыванием рибосом с 5'-AUG стартовым кодоном (8). В этих условиях уменьшенного количества тройных комплексов трансляция нескольких специфических мРНК, включая мРНК, кодирующую транскрипционный фактор ATF4, активируется посредством механизма, включающего измененную трансляцию ORF (uORF) в направлении 5' (7, 9, 10). Эти мРНК обычно содержат одну или несколько uORF, которые обычно функционируют в клетках, не подвергшихся стрессу, чтобы ограничить поток рибосом к основной кодирующей ORF. Например, в нормальных условиях uORF в 5'-UTR ATF занимают рибосомы и предотвращают трансляцию кодирующей последовательности ATF4. Однако в условиях стресса, т.е. в условиях уменьшенного образования тройных комплексов, увеличивается вероятность того, что рибосомы просканируют эти ORF в направлении 5' и иницируют трансляцию ORF, кодирующей ATF4. ATF4 и другие факторы реакции на стресс, экспрессируемые таким образом, впоследствии регулируют экспрессию ряда дополнительных генов реакции на стресс. Острая фаза состоит в экспрессии белков, направленных на восстановление гомеостаза, тогда как хроническая фаза приводит к экспрессии проапоптотических факторов (1, 11, 12, 13).

Активация маркеров передачи сигналов ISR была продемонстрирована при различных состояниях, включая рак и нейродегенеративные заболевания. При раке трансляция, регулируемая стрессом ER, повышает толерантность к гипоксическим условиям и способствует росту опухоли (14, 15, 16), а делеция PERK путем нацеливания генов замедляет рост опухолей, происходящих из трансформированных PERK^{-/-} эмбриональных фибробластов мыши. (14, 17). Кроме того, в недавнем отчете было представлено доказательство концепции с использованием моделирования ксенотрансплантата, полученного от пациента, у мышей, что активаторы eIF2B эффективны при лечении формы агрессивного метастатического рака предстательной железы (28). Обобщая, предотвращение цитопротекторной передачи сигналов ISR может

представлять собой эффективную антипролиферативную стратегию для лечения, по меньшей мере, некоторых форм рака

Кроме того, модуляция передачи сигналов ISR может оказаться эффективной для сохранения синаптической функции и уменьшения угасания нейронов, а также при нейродегенеративных заболеваниях, характеризующихся неправильно свернутыми белками и активацией ответа на развернутые белки (UPR), таких как боковой амиотрофический склероз (ALS), лобно-височная деменция (FTD), болезнь Альцгеймера (AD), болезнь Паркинсона (PD) и болезни Якоба Крейтцфельда (прионные) (18, 19, 20). В случае прионной болезни существует пример нейродегенеративного заболевания, где было показано, что фармакологическое, а также генетическое ингибирование передачи сигналов ISR может нормализовать уровни трансляции белка, восстанавливать синаптическую функцию и предотвращать потерю нейронов (21). В частности, снижение уровней фосфорилированного eIF2-альфа за счет избыточной экспрессии фосфатазы, контролирующей уровни фосфорилированного eIF2-альфа, повышало выживаемость мышей, страдающих прионами, тогда как устойчивое фосфорилирование eIF2-альфа снижало выживаемость (22).

Кроме того, существуют прямые доказательства важности контроля уровня экспрессии белка для правильного функционирования мозга в виде редких генетических заболеваний, влияющих на функции eIF2 и eIF2B. Мутация в eIF2гамма, которая нарушает комплексную целостность eIF2 и, следовательно, приводит к снижению нормальных уровней экспрессии белка, связана с синдромом умственной отсталости (ID) (23). Было показано, что мутации с частичной потерей функции в субъединицах eIF2B являются причиной редкой лейкодистрофии исчезающей болезни белого вещества (VWMD) (24, 25). В частности, было показано, что стабилизация частичной потери функции eIF2B в мышечной модели VWMD с помощью небольшой молекулы, связанной с ISRIB, снижает маркеры ISR и улучшает функциональные, а также патологические конечные точки (26, 27).

Модуляторы пути eIF2-альфа описаны в WO 2014/144952 A2, WO 2017/193030 A1, WO 2017/193034 A1, WO 2017/193041 A1 и WO 2017/193063 A1 описывают модуляторы пути комплексного стресса. WO 2017/212423 A1, WO 2017/212425 A1, WO 2018/225093 A1, WO 2019/008506 A1 и WO 2019/008507 A1 описывают ингибиторы пути ATF4. WO 2019/032743 A1, WO 2019/046779 A1, WO 2020/167994 A1, WO 2020/168011 A1 и WO 2020/181247 A1 относятся к модуляторам эукариотического фактора инициации 2B. В WO 2020/77217 A1 описаны соединения, композиции и способы, применимые для

модулирования комплексной реакции на стресс (ISR) и для лечения родственных заболеваний, нарушений и состояний.

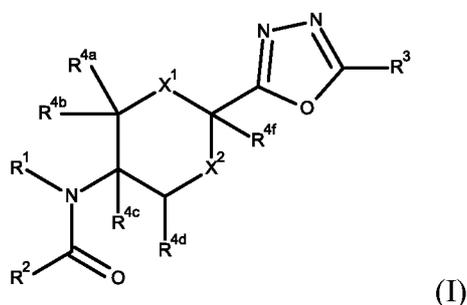
Другими документами, описывающими модуляторы интегрированного пути стресса, являются WO 2019/090069 A1, WO 2019/090074 A1, WO 2019/090076 A1, WO 2019/090078 A1, WO 2019/090081 A1, WO 2019/090082 A1, WO 2019/090085 A1, WO 2019/090088 A1, WO 2019/090090 A1, WO 2020/223536 A1, WO 2020/223538 A1, WO 2020/252207 A1, Европейские патентные заявки 20203309.8 и 20203312.2, WO 2021/180774 A1, WO 2021/151865 A1, WO 2020/216764 A1 и WO 2020/216766 A1.

Модуляторы эукариотических факторов инициации описаны в WO 2019/183589 A1. WO 2019/118785 A2, WO 2019/236710 A1, WO 2020/176428 A1 и WO 2020/252205 A1 описывают ингибиторы интегрированного пути стресса. Гетероарильные производные в качестве ингибиторов ATF4 описаны в WO 2019/193540 A1. Производные бициклического ароматического кольца в качестве ингибиторов ATF4 описаны в WO 2019/193541 A1. WO 2020/031107 A1 и WO 2020/012339 A1 описывают ингибиторы пути ATF4.

Тем не менее, существует постоянная потребность в новых соединениях, полезных в качестве модуляторов пути интегрированного ответа на стресс с хорошими фармакокинетическими свойствами.

Таким образом, целью настоящего изобретения является создание нового класса соединений в качестве модуляторов пути интегрированного ответа на стресс, которые могут быть эффективны при лечении заболеваний, связанных с путем интегрированного ответа на стресс, и которые могут проявлять улучшенные фармацевтически значимые свойства, включая активность, растворимость, селективность, свойства ADMET и/или снижение побочных эффектов.

Соответственно, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)



или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, гидрату, таутомеру или стереоизомеру, где

X^1 представляет собой $N(R^4)$ и X^2 представляет собой $CH(R^{4c})$, или X^1 и X^2 представляют собой O.

R^1 представляет собой H или C_{1-4} алкил, предпочтительно H, где C_{1-4} алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными,

R^2 представляет собой фенил, нафтил, C_{3-7} циклоалкил, 3-7-ми членный гетероциклил или 7-12-ти членный гетеробициклил, где R^2 необязательно замещен одним или несколькими R^5 , которые являются одинаковыми или разными, при условии, что если кольцевой атом R^2 , связанный с кольцевым атомом, присоединяющим R^2 к атому углерода амидной группы, как показано в формуле (I), представляет собой кислород, тогда кольцевой атом, присоединяющий R^2 к атому углерода амидной группы, не замещен заместителем H или F,

R^5 независимо представляет собой галоген, CN, $C(O)OR^6$, OR^6 , $C(O)R^6$, $C(O)N(R^6R^{6a})$, $S(O)_2N(R^6R^{6a})$, $S(O)N(R^6R^{6a})$, $S(O)_2R^6$, $S(O)R^6$, $N(R^6)S(O)_2N(R^{6a}R^{6b})$, SR^6 , $N(R^6R^{6a})$, NO_2 , $OC(O)R^6$, $N(R^6)C(O)R^{6a}$, $N(R^6)S(O)_2R^{6a}$, $N(R^6)S(O)R^{6a}$, $N(R^6)C(O)OR^{6a}$, $N(R^6)C(O)N(R^{6a}R^{6b})$, $OC(O)N(R^6R^{6a})$, оксо (=O), где кольцо является по меньшей мере частично насыщенным, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил или C_{2-6} алкинил, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещены одним или несколькими R^7 , которые являются одинаковыми или разными,

R^6 , R^{6a} , R^{6b} независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещены одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными,

R^7 представляет собой галоген, CN, $C(O)OR^8$, OR^8 , $C(O)R^8$, $C(O)N(R^8R^{8a})$, $S(O)_2N(R^8R^{8a})$, $S(O)N(R^8R^{8a})$, $S(O)_2R^8$, $S(O)R^8$, $N(R^8)S(O)_2N(R^{8a}R^{8b})$, SR^8 , $N(R^8R^{8a})$, NO_2 , $OC(O)R^8$, $N(R^8)C(O)R^{8a}$, $N(R^8)SO_2R^{8a}$, $N(R^8)S(O)R^{8a}$, $N(R^8)C(O)N(R^{8a}R^{8b})$, $N(R^8)C(O)OR^{8a}$ или $OC(O)N(R^8R^{8a})$,

R^8 , R^{8a} , R^{8b} независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещены одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными,

R^3 представляет собой OR^9 , SR^{9a} , $N(R^9R^{9a})$, A^1 , C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил или C_{2-6} алкинил, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещены одним или несколькими R^{10} , которые являются одинаковыми или разными,

R^9 , R^{9a} независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и A^1 , где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещены одним или несколькими R^{11} , которые являются одинаковыми или разными,

R^{10} представляет собой галоген, OR^{12} , CN или A^1 ,

R^{11} представляет собой галоген, CN , OR^{12} , OA^1 или A^1 ,

R^{12} представляет собой H или C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными,

A^1 представляет собой фенил, C_{3-7} циклоалкил, C_{4-12} бициклоалкил или 3-7-членный гетероцикл, где A^1 необязательно замещен одним или несколькими R^{13} , которые являются одинаковыми или разными,

R^{13} представляет собой R^{14} , OH , OR^{14} , галоген, или CN , и

R^{14} представляет собой циклопропил, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил или C_{2-6} алкинил, где R^{14} необязательно замещен одним или несколькими R^{15} , которые являются одинаковыми или разными, или

два R^{13} соединены, с образованием вместе с атомами, к которым они присоединены, кольца A^2 ,

R^{15} представляет собой галоген, CN или OR^{16} ,

R^{16} представляет собой H или C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными,

A^2 представляет собой фенил, C_{3-7} циклоалкил или 3-7-членный гетероцикл, где A^2 необязательно замещен одним или несколькими R^{17} , которые являются одинаковыми или разными,

R^{17} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил или C_{2-6} алкинил, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещены одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными,

R^4 представляет собой H , $C(O)OC_{1-4}$ алкил или C_{1-4} алкил, где $C(O)OC_{1-4}$ алкил и C_{1-4} алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, OH и $O-C_{1-3}$ алкила, где заместители являются одинаковыми или разными,

R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4f} независимо выбраны из группы, состоящей из H , галогена и C_{1-4} алкила, и

R^{4d} , R^{4e} независимо выбраны из группы, состоящей из H , OH , OC_{1-4} алкила, галогена и C_{1-4} алкила,

или R^4 и один из R^{4d} и R^{4e} образуют метиленовую или этиленовую группу,

или R^4 и R^{4c} образуют этиленовую группу,

или R^{4b} и R^{4d} образуют ковалентную простую связь.

Неожиданно раскрытые примеры соединений согласно настоящему изобретению обладают благоприятными физико-химическими свойствами и/или селективностью,

которые в совокупности способствуют достижению благоприятной терапевтической эффективности при ограничении непреднамеренных побочных эффектов.

В случае, если переменная или заместитель могут быть выбраны из группы различных вариантов, и такая переменная или заместитель встречается более одного раза, соответствующие варианты могут быть одинаковыми или разными.

В контексте настоящего изобретения термины используются следующим образом:

Термин «необязательно замещенный» означает незамещенный или замещенный. Обычно, но не ограничиваясь этим, «один или несколько заместителей» означает один, два или три, предпочтительно один или два заместителя и более предпочтительно один заместитель. Обычно эти заместители могут быть одинаковыми или разными. Термин «один или несколько заместителей» также означает, например, один, два, три, четыре или пять, предпочтительно, например, один, два, три или четыре.

«Алкил» означает линейную или разветвленную углеводородную цепь. Каждый водород алкильного углерода может быть заменен заместителем, как указано далее.

«Алкенил» означает углеводородную цепь с прямой или разветвленной цепью, содержащую по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Каждый водород алкенильного углерода может быть заменен заместителем, как указано далее.

«Алкинил» означает углеводородную цепь с прямой или разветвленной цепью, содержащую по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь. Каждый водород алкинильного углерода может быть заменен заместителем, как указано далее.

«C₁₋₄ алкил» означает алкильную цепь, имеющую 1-4 атома углерода, например, если она присутствует на конце молекулы: метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил или, например, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(C₂H₅)-, -C(CH₃)₂-, когда два фрагмента молекулы связаны алкильной группой. Каждый водород C₁₋₄ алкильного углерода может быть заменен заместителем, как указано далее. Термин «C₁₋₃ алкил» определяется соответствующим образом.

«C₁₋₆ алкил» означает алкильную цепь, имеющую 1-6 атомов углерода, например, если она присутствует на конце молекулы: C₁₋₄ алкил, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил или, например, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(C₂H₅)-, -C(CH₃)₂-, когда две части молекулы связаны алкильной группой. Каждый водород C₁₋₆ алкильного углерода может быть заменен заместителем, как указано далее.

«C₂₋₆ алкенил» означает алкенильную цепь, содержащую от 2 до 6 атомов углерода, например, если она присутствует на конце молекулы: -CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -CH₂-CH=CH₂, -CH=CH-CH₂-CH₃, -CH=CH-CH=CH₂, или, например, -CH=CH-, когда две части

молекулы связаны алкенильной группой. Каждый водород C_{2-6} алкенильного углерода может быть заменен заместителем, как указано далее.

« C_{2-6} алкинил» означает алкинильную цепь, содержащую от 2 до 6 атомов углерода, например, если она присутствует на конце молекулы: $-C\equiv CH$, $-CH_2-C\equiv CH$, $CH_2-CH_2-C\equiv CH$, $CH_2-C\equiv C-CH_3$, или, например, $-C\equiv C-$, когда две части молекулы связаны алкинильной группой. Каждый водород C_{2-6} алкинильного углерода может быть заменен заместителем, как указано далее.

« C_{3-7} циклоалкил» или « C_{3-7} циклоалкильное кольцо» означает циклическую алкильную цепь, содержащую 3-7 атомов углерода, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил. Предпочтительно циклоалкил относится к циклопропилу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу или циклогептилу. Каждый водород циклоалкильного углерода может быть заменен заместителем, как дополнительно указано здесь. Термин « C_{3-5} циклоалкил» или « C_{3-5} циклоалкильное кольцо» имеет соответствующее определение.

« C_5 -циклоалкилен» относится к двухвалентному циклоалкилу с пятью атомами углерода, т.е. двухвалентному циклопентильному кольцу.

« C_5 -циклоалкенилен» относится к двухвалентному циклоалкенилену, т.е. двухвалентному циклопентену или циклопентадиену.

« C_{4-12} бициклоалкил» или « C_{4-12} бициклоалкильное кольцо» означает бициклическую конденсированную, мостиковую или спироалкильную цепь, содержащую от 4 до 12 атомов углерода, например, гексагидроиндан, октагидропентален, бицикл[2.2.1]гептан или спиро(3.2)гексан. Каждый водород бициклоалкильного углерода может быть заменен заместителем, как дополнительно указано здесь.

«Галоген» означает фтор, хлор, бром или йод. Обычно предпочтительно, чтобы галоген представлял собой фтор или хлор.

«3-7-членный гетероцикл» или «3-7-членный гетероцикл» означает кольцо с 3, 4, 5, 6 или 7 атомами в кольце, которое может содержать максимальное количество двойных связей (ароматическое или неароматическое кольцо, которое полностью, частично насыщено или ненасыщено), где по меньшей мере от одного кольцевого атома до 4 кольцевых атомов заменены гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из серы (включая $-S(O)-$, $-S(O)_2-$), кислорода и азот (включая $=N(O)-$), и где кольцо связано с остальной частью молекулы через атом углерода или азота. Примерами 3-7-членного гетероцикла являются азиридин, азетидин, оксетан, тиетан, фуран, тиофен, пиррол, пирролин, имидазол, имидазолин, пиразол, пиразолин, оксазол, оксазолин, изоксазол, изоксазолин, тиазол, тиазолин, изотиазол, изотиазолин, тиадиазол, тиадиазолин,

тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, пирролидин, имидазолидин, пиразолидин, оксазолидин, изоксазолидин, тиазолидин, изотиазолидин, тиadiaзолидин, сульфолан, пиран, дигидропиран, тетрагидропиран, имидазолидин, пиридин, пиридазин, пиразин, пиримидин, пиперазин, трилинеридин, тетразолморфолин, пиперидин, триазолидин, тетразолидин, diaзепан, азепин или гомопиперазин. Термин «5 – 6-ти членный гетероцикл» или «5-6-ти членный гетероцикл» имеет соответствующее определение и включает гетероцикл с 5-6 членами. Термин «5-ти членный гетероцикл» или «5-ти членный гетероцикл» определяется соответствующим образом и включает 5-ти членный ароматический гетероцикл или гетероцикл.

Термин «содержащий кольцевой атом азота 5-ти членный гетероцикл» относится к двухвалентному 5-ти членному гетероциклу, в котором по меньшей мере один из пяти атомов в кольце представляет собой атом азота, и в котором кольцо связано с остальной частью молекулы через атом углерода или атом азота.

«Насыщенный 4-7-ми членный гетероцикл» или «насыщенный 4-7-ми членный гетероцикл» означает полностью насыщенный «4-7-ми членный гетероцикл» или «4-7-ми членный гетероцикл».

«4-7-членный по меньшей мере частично насыщенный гетероцикл» или «4-7-членный по меньшей мере частично насыщенный гетероцикл» означает по меньшей мере частично насыщенный «4-7-членный гетероцикл» или «4-7-членный гетероцикл».

«5-6-ти членный ароматический гетероцикл» или «5-6-ти членный ароматический гетероцикл» означает гетероцикл, полученный из цикlopentadiенила или бензола, где по крайней мере один атом углерода заменен гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из серы (включая $-S(O)-$, $-S(O)_2-$), кислорода и азота (включая $=N(O)-$). Примерами таких гетероциклов являются фуран, тиофен, пиррол, имидазол, пиразол, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, тиadiaзол, триазол, тетразол, пиридин, пиримидин, пиридазин, пиразин, триазин.

«5-ти членный ароматический гетероцикл» или «5-ти членный ароматический гетероцикл» означает гетероцикл, полученный из цикlopentadiенила, где по меньшей мере один атом углерода заменен гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из серы (включая $-S(O)-$, $-S(O)_2-$), кислорода и азота (включая $=N(O)-$). Примерами таких гетероциклов являются фуран, тиофен, пиррол, имидазол, пиразол, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, тиadiaзол, триазол, тетразол.

«6-ти членный ароматический гетероцикл» или «6-ти членный ароматический гетероцикл» означает гетероцикл, полученный из бензола, где по меньшей мере один атом углерода заменен гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из серы (включая -

S(O), -S(O)₂-), кислорода и азота (включая =N(O)-). Примерами таких гетероциклов являются пиридин, пиримидин, пиридазин, пиразин, триазин.

«7-12-ти членный гетеробициклил» или «7-12-ти членный гетеробицикл» означает гетероциклическую систему из двух колец с 7-12 атомами в кольце, где по меньшей мере один атом в кольце является общим для обоих колец и который может содержать до максимального количества двойных связей (ароматическое или неароматическое кольцо, которое является полностью, частично или ненасыщенным), где по меньшей мере от одного кольцевого атома до 6 кольцевых атомов заменены гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из серы (включая -S(O)-, -S(O)₂-), кислорода и азота (включая =N(O)-), и где кольцо связано с остальной частью молекулы через атом углерода или азота. Примерами 7-12-ти членного гетеробицикла являются индол, индолин, бензофуран, бензотиофен, бензоксазол, бензизоксазол, бензотиазол, бензизотиазол, бензимидазол, бензимидазолин, хинолин, хиназолин, дигидрохиназолин, хинолин, дигидрохинолин, тетрагидрохинолин, декагидрохинолин, изохинолин, тетрагидрохинолин, тетрагидрохинолин, бензазепин, пурин или птеридин. Термин 7-12-членный гетеробицикл также включает спироструктуры из двух колец, такие как 6-окса-2-азаспиро[3,4]октан, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил или 2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил или мостиковые гетероциклы, такие как 8-азабицикло[3.2.1]октан или 2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил или 3,8-диазабицикло[3.2.1]октан.

«Насыщенный 7-12-ти членный гетеробициклил» или «насыщенный 7-12-ти членный гетеробицикл» означает полностью насыщенный 7-12-ти членный гетеробициклил или 7-12-членный гетеробицикл.

«7-12-ти членный по меньшей мере частично насыщенный гетеробициклил» или «7-12-ти членный по меньшей мере частично насыщенный гетеробицикл» означает по меньшей мере частично насыщенный «7-12-ти членный гетеробициклил» или «7-12-ти членный гетеробицикл».

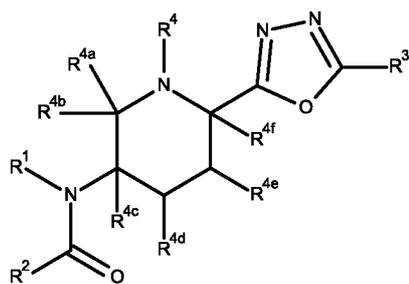
«9-11-ти членный ароматический гетеробициклил» или «9-11-ти членный ароматический гетеробицикл» означает гетероциклическую систему из двух колец, где по крайней мере одно кольцо является ароматическим, и где гетероциклическая система колец имеет от 9 до 11 атомов в кольце, где два атома в кольце общие для обоих колец и которые могут содержать максимальное количество двойных связей (полностью или частично ароматических), где по меньшей мере от одного кольцевого атома до 6 кольцевых атомов заменены гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из серы (включая -S(O)-, -S(O)₂-), кислорода и азота (включая =N(O)-) и где кольцо связано с остальной частью молекулы через атом углерода или азота. Примерами 9-11-ти членного

ароматического гетеробицикла являются индол, индолин, бензофуран, бензотиофен, бензоксазол, бензизоксазол, бензотиазол, бензизотиазол, бензимидазол, бензимидазолин, хинолин, хиназолин, дигидрохиназолин, дигидрохинолин, тетрагидрохинолин, изохинолин, тетрагидроизохинолин, дигидроизохинолин, пурин или птеридин. Термины «9-10-ти членный ароматический гетеробициклил» или «9-10-ти членный ароматический гетеробицикл» имеют соответствующее определение.

Предпочтительными соединениями формулы (I) являются такие соединения, в которых один или несколько содержащихся в них остатков имеют значения, указанные выше или ниже, при этом все комбинации определений предпочтительных заместителей являются предметом настоящего изобретения. Что касается всех предпочтительных соединений формулы (I), настоящее изобретение также включает все таутомерные и стереоизомерные формы и их смеси во всех соотношениях и их фармацевтически приемлемые соли.

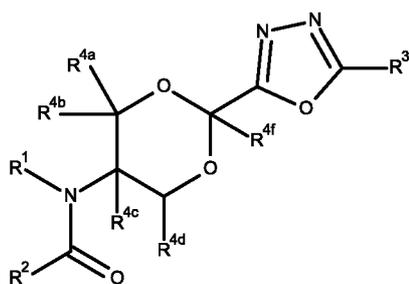
Согласно предпочтительным вариантам осуществления настоящего изобретения заместители, упомянутые ниже, независимо друг от друга имеют следующее значение. Следовательно, один или несколько из этих заместителей могут иметь предпочтительные или более предпочтительные значения, указанные ниже.

Согласно одному предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения для соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера, X^1 представляет собой $N(R^4)$ и X^2 представляет собой $CH(R^{4c})$ согласно формуле (I-1)



(I-1).

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения для соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера, X^1 и X^2 представляют собой O согласно формуле (I-2)



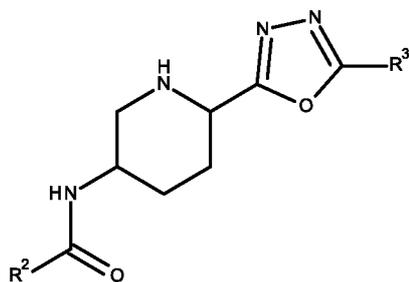
(I-2).

Предпочтительно, R^4 представляет собой H, CH_3 , CH_2CH_3 , или $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, более предпочтительно, H или CH_3 , даже более предпочтительно H.

Предпочтительно, R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4f} независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена и C_{1-4} алкила, и R^{4d} , R^{4e} независимо выбраны из группы, состоящей из H, OH, OC_{1-4} алкила, галогена и C_{1-4} алкила, более предпочтительно R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4f} , R^{4d} , R^{4e} независимо выбраны из группы, состоящей из H, F и CH_3 , даже более предпочтительно R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4f} , R^{4d} , R^{4e} представляют собой H.

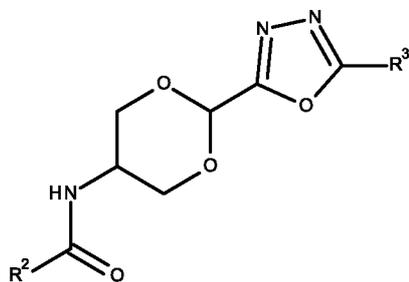
Предпочтительно, R^1 представляет собой H или CH_3 , более предпочтительно H.

Предпочтительно, R^1 , R^4 , R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4f} , R^{4d} , R^{4e} в формуле (I-1) представляют собой H согласно формуле (Ia-1)



(Ia-1).

Также предпочтительно R^1 , R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4f} , R^{4d} в формуле (I-2) представляют собой H согласно формуле (Ia-2)



(Ia-2).

R^2 представляет собой фенил, нафтил, C_{3-7} циклоалкил, 3-7-ми членный гетероциклил или 7-12-ти членный гетеробиициклил, где R^2 необязательно замещен одним или несколькими R^5 , которые являются одинаковыми или разными, при условии, что если кольцевой атом R^2 , связанный с кольцевым атомом, присоединяющим R^2 к атому углерода амидной группы, как показано в формуле (I), представляет собой кислород, тогда

кольцевой атом, присоединяющий R^2 к атому углерода амидной группы, не замещен заместителем Н или F.

Таким образом, в случае, когда кольцевой атом R^2 , связанный с кольцевым атомом, присоединяющим R^2 к атому углерода амидной группы, как показано в формуле (I), представляет собой кислород, кольцевой атом, присоединяющий R^2 к атому углерода амидной группы, не замещен заместителем Н или F, как определено в формулах (I) в WO 2020/ 216766 A1 и PCT/EP2021/056023 для R^{2a} . Предпочтительно, все кольцевые атомы R^2 , связанные с кольцевым атомом, присоединяющим R^2 к атому углерода амидной группы, как показано в формуле (I), отличны от кислорода. Более предпочтительно, все кольцевые атомы R^2 отличны от кислорода.

Предпочтительно, R^2 представляет собой фенил, пиридил, тиофенил, 1Н-индолил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, пиразоло[1,5-а]пиридинил, пирроло[1,2-а]пирозинил, индолизинил, хроменил, бензофуранил или 2H-1,3-бензодиоксилил, более предпочтительно фенил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, тиофен-2-ил, 1Н-индол-2-ил, хинолин-2-ил, хинолин-3-ил, хинолин-6-ил, хинолин-7-ил, изохинолин-3-ил, хиназолин-2-ил, пиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил, пирроло[1,2-а]пирозин-3-ил, индолизин-2-ил, хромен-3-ил, бензофуран-2-ил или 2H-1,3-бензодиоксол-5-ил, и где R^2 необязательно замещен одним или несколькими R^5 , которые являются одинаковыми или разными, при условии, что если кольцевой атом R^2 , связанный с кольцевым атомом, присоединяющим R^2 к атому углерода амидной группы, как показано в формуле (I), представляет собой кислород, тогда кольцевой атом, присоединяющий R^2 к атому углерода амидной группы, не замещен заместителем Н или F. Более предпочтительно, R^2 представляет собой хинолинил, особенно хинолин-2-ил, хинолин-3-ил, хинолин-6-ил, хинолин-7-ил, где R^2 необязательно замещен одним или несколькими R^5 , которые являются одинаковыми или разными.

Предпочтительно, R^2 замещен одним, двумя или тремя R^5 , которые являются одинаковыми или разными.

Предпочтительно, R^5 представляет собой F, Cl, CH_3 , CF_3 , OCF_3 или OCH_2CF_3 .

Предпочтительно, R^3 представляет собой OR^9 и R^9 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{2-6} алкенил, где C_{1-6} алкил и C_{2-6} алкенил замещены одним или несколькими R^{11} , которые являются одинаковыми или разными.

Предпочтительно, R^3 представляет собой OR^9 и R^9 представляет собой C_{1-6} алкил, предпочтительно этил, где C_{1-6} алкил замещен одним R^{11} .

Предпочтительно, R^3 представляет собой $OCH_2CH_2OCF_3$.

Предпочтительно, R^3 представляет собой OR^9 и R^9 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{2-6} алкенил, предпочтительно бут-2-енил, где C_{1-6} алкил и C_{2-6} алкенил каждый замещен тремя F, более предпочтительно R^3 представляет собой $OCH_2CH=CHCF_3$.

Предпочтительно, R^3 представляет собой A^1 , предпочтительно фенил или циклобутил, где A^1 необязательно замещен одним или несколькими R^{13} , которые являются одинаковыми или разными.

Предпочтительно, A^1 замещен одним или двумя, предпочтительно одним R^{13} .

Предпочтительно, R^{13} представляет собой CH_3 , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , $OCHF_2$, OCH_2CF_3 , OCF_3 , OCH_3 , F или Cl, более предпочтительно Cl или OCF_3 .

Соединения формулы (I), в которых некоторые или все вышеупомянутые группы имеют предпочтительные или более предпочтительные значения, также являются объектом настоящего изобретения.

Для предпочтительных конкретных соединений или их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов, таутомеров или стереоизомеров согласно настоящему изобретению R^1 , R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4d} , R^{4e} , R^{4f} , X^1 , X^2 в формуле (I) выбраны, получая:

трет-бутил (2*R*,5*S*)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-[6-(трифторметил)хинолин-2-амидо]пиперидин-1-карбоксилат,

N-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}]пиперидин-3-ил]-6-(трифторметил)хинолин-2-карбоксамид,

7-хлор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}]пиперидин-3-ил]хинолин-3-карбоксамид,

7-хлор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}]пиперидин-3-ил]-2*H*-хромен-3-карбоксамид,

7-хлор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}]пиперидин-3-ил]изохинолин-3-карбоксамид,

6-хлор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}]пиперидин-3-ил]хиназолин-2-карбоксамид,

трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-(6-хлорхинолин-3-амидо)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат,

6-хлор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}]пиперидин-3-ил]хинолин-3-карбоксамид,

5-хлор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}]пиперидин-3-ил]-1-бензофуран-2-карбоксамид,

- 3-хлор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]хинолин-7-карбоксамид,
- 7-хлор-6-фтор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]хинолин-3-карбоксамид,
- 5-хлор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-2-карбоксамид,
- 6-(2,2,2-трифторэтокси)-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]пиридин-3-карбоксамид,
- N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]-2-(трифторметил)хинолин-6-карбоксамид,
- 7-хлор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]пирроло[1,2-а]пиразин-3-карбоксамид,
- 6-(трифторметокси)-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]пиридин-3-карбоксамид,
- 3,4-дихлор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]бензамид,
- 4-хлор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]бензамид,
- 7-хлор-8-фтор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]хинолин-3-карбоксамид,
- 7-хлор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]индолизин-2-карбоксамид,
- 6-хлор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]индолизин-2-карбоксамид,
- 1-метил-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]-5-(трифторметил)-1*H*-индол-2-карбоксамид,
- 3-хлор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]бензамид,
- 3,5-диметил-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]бензамид,
- 3,4-диметил-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]бензамид,
- 4,5-диметил-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]тиофен-2-карбоксамид,

4-метил-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]бензамид,
трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-[4-(трифторметокси)бензамидо]-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,
 4-(трифторметокси)-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]бензамид,
 2,2-дифтор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]-2*H*-1,3-бензодиоксол-5-карбоксамид
 4-хлор-3-метил-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]бензамид,
 4-хлор-3,5-дифтор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]бензамид,
 3-фтор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]-4-(трифторметил)бензамид,
 3-хлор-4-(трифторметокси)-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]бензамид,
 4-фтор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]-3-(трифторметил)бензамид,
 3-хлор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]-4-(трифторметил)бензамид,
 4-хлор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]-3-(трифторметил)бензамид,
 4,5-дихлор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид,
 5,6-дихлор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид,
 4-хлор-3-(трифторметокси)-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]бензамид,
трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-[[1-метил-6-(трифторметил)индол-2-карбонил]амино]-2-[5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат,
 1-метил-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-[5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-пиперидил]-6-(трифторметил)индол-2-карбоксамид,
трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-[(3-хлор-4-метил-бензоил)амино]-2-[5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат,

3-хлор-4-метил-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-[5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-пиперидил]бензамид,

трет-бутил (2*R*,5*S*)-2-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(7-хлорхинолин-3-карбонил)амино]пиперидин-1-карбоксилат,

7-хлор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-пиперидил]хинолин-3-карбоксамид,

трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-[(7-хлорхинолин-3-карбонил)амино]-2-[5-[(*E*)-4,4,4-трифторбут-2-енокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат,

7-хлор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-[5-[(*E*)-4,4,4-трифторбут-2-енокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-пиперидил]хинолин-3-карбоксамид,

7-хлор-*N*-[(3*R*,6*S*)-6-[5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-пиперидил]хинолин-3-карбоксамид,

трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-(7-хлорхинолин-3-амидо)-2-{5-[(1*s*,3*s*)-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,

7-хлор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[(1*s*,3*s*)-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]хинолин-3-карбоксамид,

7-хлор-*N*-[(3*R*,6*S*)-6-{5-[(1*s*,3*s*)-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]хинолин-3-карбоксамид,

трет-бутил (2*S*,5*R*)-5-[(3,4-дихлорбензоил)амино]-2-[5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат,

3,4-дихлор-*N*-[(3*R*,6*S*)-6-[5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-пиперидил]бензамид,

трет-бутил (2*S*,5*R*)-5-(7-хлорхинолин-3-амидо)-2-{5-[(1*s*,3*s*)-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,

трет-бутил (2*S*,5*R*)-5-(7-хлорхинолин-3-амидо)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,

трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-[4-хлор-3-(трифторметокси)бензамидо]-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,

трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-(5,6-дихлорпиридин-2-амидо)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,

трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-(4,5-дихлорпиридин-2-амидо)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,

трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-[4-хлор-3-(трифторметил)бензамидо]-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,

- трет-бутил* (2*R*,5*S*)-5-[3-хлор-4-(трифторметокси)бензамидо]-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,
- трет-бутил* (2*R*,5*S*)-5-[4-фтор-3-(трифторметил)бензамидо]-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,
- трет-бутил* (2*R*,5*S*)-5-[3-хлор-4-(трифторметил)бензамидо]-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,
- трет-бутил* (2*R*,5*S*)-5-[3-фтор-4-(трифторметил)бензамидо]-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,
- трет-бутил* (2*R*,5*S*)-5-(4-хлор-3,5-дифторбензамидо)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,
- трет-бутил* (2*R*,5*S*)-5-(4-хлор-3-метилбензамидо)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,
- трет-бутил* (2*R*,5*S*)-5-(2,2-дифтор-2*H*-1,3-бензодиоксол-5-амидо)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,
- трет-бутил* (2*R*,5*S*)-5-(4-метилбензамидо)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,
- трет-бутил* (2*R*,5*S*)-5-(4,5-диметилтиофен-2-амидо)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,
- трет-бутил* (2*R*,5*S*)-5-(3,4-диметилбензамидо)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,
- трет-бутил* (2*R*,5*S*)-5-(3,5-диметилбензамидо)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,
- трет-бутил* (2*R*,5*S*)-5-(3-хлорбензамидо)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,
- трет-бутил* (2*R*,5*S*)-5-[1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-индол-2-амидо]-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,
- трет-бутил* (2*R*,5*S*)-5-(6-хлориндолизин-2-амидо)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,
- трет-бутил* (2*R*,5*S*)-5-(7-хлориндолизин-2-амидо)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,
- трет-бутил* (2*R*,5*S*)-5-(7-хлор-8-фторхинолин-3-амидо)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,
- трет-бутил* (2*R*,5*S*)-5-(4-хлорбензамидо)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,

трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-(3,4-дихлорбензамидо)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,

трет-бутил (2*R*,5*S*)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-[6-(трифторметокси)пиридин-3-амидо] пиперидин-1-карбоксилат,

трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-{7-хлорпирроло[1,2-а]пиразин-3-амидо}-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,

трет-бутил (2*R*,5*S*)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-[2-(трифторметил)хинолин-6-амидо] пиперидин-1-карбоксилат,

трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-[6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-амидо]-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,

трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-{5-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-2-амидо}-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,

трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-(7-хлор-6-фторхинолин-3-амидо)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,

трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-(3-хлорхинолин-7-амидо)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,

трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-(5-хлор-1-бензофуран-2-амидо)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,

трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-(6-хлорхиназолин-2-амидо)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,

трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-(7-хлоризохинолин-3-амидо)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,

трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-(7-хлор-2*H*-хромен-3-амидо)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,

трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-(7-хлорхинолин-3-амидо)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат или

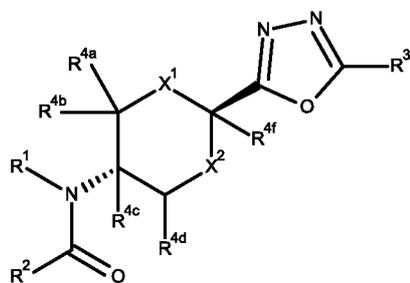
7-хлор-*N*-[*транс*-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-1,3-диоксан-5-ил]хинолин-3-карбоксамид.

Там, где может иметь место таутомерия, такая как, например, кето-енольная таутомерия, соединений формулы (I), отдельные формы, такие как, например, кето- и енольная формы, охватываются по отдельности и вместе в виде смесей в любом соотношении. То же самое относится к стереоизомерам, таким как, например, энантиомеры, *цис*/*транс*-изомеры, конформеры и т.п.

В частности, когда энантиомерные или диастереомерные формы присущи соединению согласно формуле (I), каждая чистая форма отдельно и любая смесь по

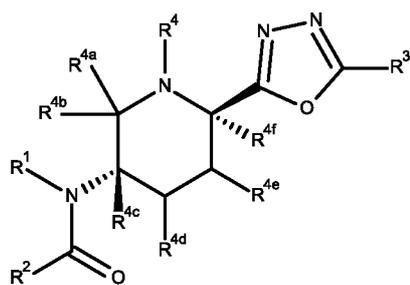
меньшей мере двух чистых форм в любом соотношении охватывается формулой (I) и является объектом настоящего изобретения.

Предпочтительным соединением является соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер формулы (I) с относительной конфигурацией, показанной в формуле (Ib)

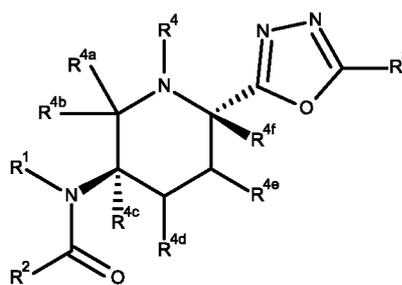


(Ib).

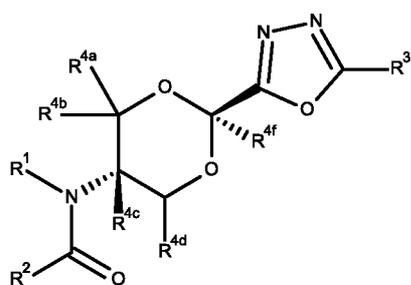
Более предпочтительно конфигурация соединения или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера формулы (I) показана в формулах (Ib-1) (Ib-2), (Ib-3) и (Ib-4)



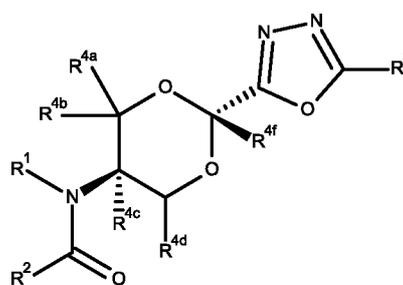
(Ib-1)



(Ib-2)



(Ib-3)



(Ib-4)

Меченые изотопами соединения формулы (I) также входят в объем настоящего изобретения. Способы изотопного мечения известны в данной области техники. Предпочтительными изотопами являются изотопы элементов H, C, N, O и S. Сольваты и гидраты соединений формулы (I) также входят в объем настоящего изобретения.

При желании изомеры можно разделить способами, хорошо известными в данной области, например, жидкостной хроматографией. То же самое относится к энантиомерам с использованием, например, хиральных стационарных фаз. Кроме того, энантиомеры могут быть выделены путем превращения их в диастереомеры, т.е. сочетанием с энантиомерно чистым вспомогательным соединением, последующим разделением

полученных диастереомеров и отщеплением вспомогательного остатка. Альтернативно, любой энантиомер соединения формулы (I) может быть получен стереоселективным синтезом с использованием оптически чистых исходных материалов, реагентов и/или катализаторов.

В случае, если соединения формулы (I) содержат одну или несколько кислотных или основных групп, настоящее изобретение также включает их соответствующие фармацевтически или токсикологически приемлемые соли, в частности, их фармацевтически приемлемые соли. Таким образом, соединения формулы (I), которые содержат кислотные группы, могут быть использованы согласно настоящему изобретению, например, в виде солей щелочных металлов, солей щелочноземельных металлов или в виде солей аммония. Более конкретные примеры таких солей включают соли натрия, соли калия, соли кальция, соли магния или соли с аммиаком или органическими аминами, такими как, например, этиламин, этаноламин, триэтиламин или аминокислоты. Соединения формулы (I), которые содержат одну или несколько основных групп, т.е. группы, которые могут быть протонированы, могут присутствовать и могут использоваться согласно настоящему изобретению в форме их аддитивных солей с неорганическими или органическими кислотами. Примеры подходящих кислот включают хлористый водород, бромистый водород, фосфорную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, метансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, нафталиндисульфокислоты, щавелевую кислоту, уксусную кислоту, винную кислоту, молочную кислоту, салициловую кислоту, бензойную кислоту, муравьиную кислоту, пропионовую кислоту, пивалиновую кислоту, диэтилуксусную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, пимелиновую кислоту, фумаровую кислоту, малеиновую кислоту, яблочную кислоту, сульфаминовую кислоту, фенилпропионовую кислоту, глюконовую кислоту, аскорбиновую кислоту, изоникотиновую кислоту, лимонную кислоту, адипиновую кислоту и другие кислоты, известные специалисту в данной области техники. Если соединения формулы (I) одновременно содержат кислотные и основные группы в молекуле, настоящее изобретение также включает, кроме упомянутых солевых форм, внутренние соли или бетаины (цвиттерионы). Соответствующие соли формулы (I) могут быть получены обычными способами, известными специалисту в данной области техники, такими как, например, контактирование их с органической или неорганической кислотой или основанием в растворителе или диспергаторе, или с помощью анионного обмена или катионного обмена с другими солями. Настоящее изобретение также включает все соли соединений формулы (I), которые из-за низкой физиологической совместимости не подходят непосредственно для применения в фармацевтике, но могут быть

использованы, например, в качестве промежуточных продуктов для химических реакций или для получения фармацевтически приемлемых солей.

Как показано ниже, полагают, что соединения согласно настоящему изобретению подходят для модулирования пути интегрированного ответа на стресс.

Интегрированный ответ на стресс (ISR) представляет собой клеточную реакцию на стресс, общую для всех эукариот (1). Нарушение регуляции передачи сигналов ISR имеет важные патологические последствия, связанные, среди прочего, с воспалением, вирусной инфекцией, диабетом, раком и нейродегенеративными заболеваниями.

ISR является общим знаменателем различных типов клеточных стрессов, приводящих к фосфорилированию альфа-субъединицы эукариотического фактора инициации трансляции 2 (eIF2 α) по серину 51, что приводит к подавлению нормального синтеза белка и экспрессии генов ответа на стресс (2). В клетках млекопитающих фосфорилирование осуществляется семейством из четырех киназ eIF2-альфа, а именно: PKR-подобной киназой ER (PERK), двухцепочечной РНК-зависимой протеинкиназой (PKR), гем-регулируемой киназой eIF2-альфа (HRI) и общей контрольной недерепрессивной 2 (GCN2), каждая из которых реагирует на различные экологические и физиологические стрессы (3).

eIF2 α вместе с eIF2 β и eIF2 γ образуют комплекс eIF2, который играет ключевую роль в инициации нормальной трансляции мРНК (4). Комплекс eIF2 связывает GTP и Met-tRNA_i, образуя тройной комплекс (eIF2-GTP-Met-tRNA_i), который рекрутируется рибосомами для инициации трансляции (5, 6).

eIF2B представляет собой гетеродекамерный комплекс, состоящий из 5 субъединиц (альфа, бета, гамма, дельта, эпсилон), которые в дубликате образуют GEF-активный декамер (7).

В ответ на активацию ISR фосфорилированная eIF2-альфа ингибирует опосредованный eIF2B обмен GDP на GTP, что приводит к уменьшению образования тройных комплексов и, следовательно, к ингибированию трансляции нормальных мРНК, характеризующейся связыванием рибосом с 5'-AUG стартовым кодоном (8). В этих условиях уменьшенного количества тройных комплексов трансляция нескольких специфических мРНК, включая мРНК, кодирующую транскрипционный фактор ATF4, активируется посредством механизма, включающего измененную трансляцию ORF (uORF) в направлении 5' (7, 9, 10). Эти мРНК обычно содержат одну или несколько uORF, которые обычно функционируют в клетках, не подвергшихся стрессу, чтобы ограничить поток рибосом к основной кодирующей ORF. Например, в нормальных условиях uORF в 5'-UTR ATF занимают рибосомы и предотвращают трансляцию кодирующей

последовательности ATF4. Однако в условиях стресса, т.е. в условиях уменьшенного образования тройных комплексов, увеличивается вероятность того, что рибосомы просканируют эти ORF в направлении 5' и инициируют трансляцию ORF, кодирующей ATF4. ATF4 и другие факторы реакции на стресс, экспрессируемые таким образом, впоследствии регулируют экспрессию ряда дополнительных генов реакции на стресс. Острая фаза состоит в экспрессии белков, направленных на восстановление гомеостаза, тогда как хроническая фаза приводит к экспрессии проапоптотических факторов (1, 11, 12, 13).

Активация маркеров передачи сигналов ISR была продемонстрирована при различных состояниях, включая рак и нейродегенеративные заболевания. При раке трансляция, регулируемая стрессом ER, повышает толерантность к гипоксическим условиям и способствует росту опухоли (14, 15, 16), а делеция PERK путем нацеливания генов замедляет рост опухолей, происходящих из трансформированных PERK^{-/-} эмбриональных фибробластов мыши. (14, 17). Кроме того, в недавнем отчете было представлено доказательство концепции с использованием моделирования ксенотрансплантата, полученного от пациента, у мышей, что активаторы eIF2B эффективны при лечении формы агрессивного метастатического рака предстательной железы (28). Обобщая, предотвращение цитопротекторной передачи сигналов ISR может представлять собой эффективную антипролиферативную стратегию для лечения, по меньшей мере, некоторых форм рака

Кроме того, модуляция передачи сигналов ISR может оказаться эффективной для сохранения синаптической функции и уменьшения угасания нейронов, а также при нейродегенеративных заболеваниях, характеризующихся неправильно свернутыми белками и активацией ответа на развернутые белки (UPR), таких как боковой амиотрофический склероз (ALS), лобно-височная деменция (FTD), болезнь Альцгеймера (AD), болезнь Паркинсона (PD) и болезни Якоба Крейтцфельда (прионные) (18, 19, 20). В случае прионной болезни существует пример нейродегенеративного заболевания, где было показано, что фармакологическое, а также генетическое ингибирование передачи сигналов ISR может нормализовать уровни трансляции белка, восстанавливать синаптическую функцию и предотвращать потерю нейронов (21). В частности, снижение уровней фосфорилированного eIF2-альфа за счет избыточной экспрессии фосфатазы, контролирующей уровни фосфорилированного eIF2-альфа, повышало выживаемость мышей, страдающих прионами, тогда как устойчивое фосфорилирование eIF2-альфа снижало выживаемость (22).

Кроме того, существуют прямые доказательства важности контроля уровня экспрессии белка для правильного функционирования мозга в виде редких генетических заболеваний, влияющих на функции eIF2 и eIF2B. Мутация в eIF2gamma, которая нарушает комплексную целостность eIF2 и, следовательно, приводит к снижению нормальных уровней экспрессии белка, связана с синдромом умственной отсталости (ID) (23). Было показано, что мутации с частичной потерей функции в субъединицах eIF2B являются причиной редкой лейкодистрофии исчезающей болезни белого вещества (VWMD) (24, 25). В частности, было показано, что стабилизация частичной потери функции eIF2B в мышинной модели VWMD с помощью небольшой молекулы, связанной с ISRIB, снижает маркеры ISR и улучшает функциональные, а также патологические конечные точки (26, 27).

Настоящее изобретение относится к соединениям согласно настоящему изобретению в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли или в форме сольватов, гидратов, таутомеров или стереоизомеров для применения для лечения указанных в настоящем документе заболеваний или нарушений. Это также относится к фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению.

Таким образом, аспектом настоящего изобретения является соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер согласно настоящему изобретению для применения в качестве лекарственного средства. Это также относится к фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению.

Описанный терапевтический способ можно применять у млекопитающих, таких как собаки, кошки, коровы, лошади, кролики, обезьяны и люди. Предпочтительно пациент-млекопитающее представляет собой пациента-человека.

Соответственно, настоящее изобретение относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, гидрату, таутомеру или стереоизомеру согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению для применения для лечения или профилактики одного или нескольких заболеваний или нарушений, связанных с интегрированным ответом на стресс.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер согласно настоящему изобретению или фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению для применения в способе лечения или профилактики одного или нескольких нарушений или заболеваний, связанных с интегрированным ответом на стресс.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения или профилактики одного или нескольких нарушений или заболеваний, связанных с интегрированным ответом на стресс.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является способ лечения, контроля, отсрочки или предотвращения у пациента-млекопитающего, нуждающегося в лечении, одного или нескольких заболеваний или нарушений, связанных с интегрированным ответом на стресс, причем способ включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению.

Настоящее изобретение относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, гидрату, таутомеру или стереоизомеру согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению для применения для лечения или профилактики одного или нескольких заболеваний или нарушений, упомянутых ниже.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер согласно настоящему изобретению или фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению для применения в способе лечения или профилактики одного или нескольких нарушений или заболеваний, упомянутых ниже.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения или профилактики одного или нескольких нарушений или заболеваний, упомянутых ниже.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является способ лечения, контроля, отсрочки или предотвращения у пациента-млекопитающего, нуждающегося в лечении, одного или нескольких заболеваний или нарушений, упомянутых ниже, причем способ включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера или

стереоизомера согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению.

Заболевания или нарушения включают без ограничения лейкодистрофии, синдром умственной отсталости, нейродегенеративные заболевания и нарушения, неопластические заболевания, инфекционные заболевания, воспалительные заболевания, заболевания опорно-двигательного аппарата, метаболические заболевания, заболевания глаз, а также заболевания, выбранные из группы, состоящей из фиброза органов, хронических и острых заболеваний печени, хронических и острых заболеваний легких, хронических и острых заболеваний почек, инфаркта миокарда, сердечно-сосудистых заболеваний, аритмий, атеросклероза, травм спинного мозга, ишемического инсульта, невропатической боли.

Лейкодистрофии

Примеры лейкодистрофий включают, но не ограничиваются ими, болезнь исчезающего белого вещества головного мозга (VWMD) и детскую атаксию с гипомиелинизацией ЦНС (например, связанную с нарушением функции eIF2 или компонентов сигнальной трансдукции или сигнального пути, включая eIF2).

Синдром умственной отсталости

Умственная отсталость, в частности, относится к состоянию, при котором человек имеет определенные ограничения в интеллектуальных функциях, таких как общение, забота о себе и/или нарушения социальных навыков. Синдромы умственной отсталости включают, но не ограничиваются ими, состояния умственной отсталости, связанные с нарушением функции eIF2 или компонентов сигнальной трансдукции или сигнального пути, включая eIF2

Нейродегенеративные заболевания/нарушения

Примеры нейродегенеративных заболеваний и нарушений включают, но не ограничиваются ими, болезнь Александра, болезнь Альперса, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, атаксию, телеангиэктазию, болезнь Баттена (также известную как болезнь Шпильмейера-Фогта-Шегрена-Баттена), губчатую энцефалопатию крупного рогатого скота (BSE), болезнь Канавана, синдром Коккейна, кортикобазальную дегенерацию, болезнь Крейтцфельдта-Якоба, лобно-височную деменцию, синдром Герстмана-Штраусслера-Шейнкера, болезнь Гентингтона, ВИЧ-ассоциированную деменцию, болезнь Кеннеди, болезнь Краббе, Куру, деменцию с тельцами Леви, болезнь

Мачадо-Джозефа (спиноцеребеллярная атаксия типа 3), рассеянный склероз, мультисистемную атрофию, нарколепсию, нейроборрелиоз, болезнь Паркинсона, болезнь Пелицеуса-Мерцбахера, болезнь Пика, первичный латеральный склероз, прионные заболевания, прогрессирующий надъядерный паралич, болезнь Рефсума, болезнь Сандхоффа, болезнь Шильдера, подострую комбинированную дегенерацию спинного мозга на фоне пернициозной анемии, шизофрению, спинно-мозжечковую атаксию (несколько типов с различными характеристиками), спинальную мышечную атрофию, болезнь Стила-Ричардсона-Ольшевского, спинную сухотку и таупатии.

В частности, нейродегенеративное заболевание или нарушение выбирают из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и бокового амиотрофического склероза.

Неопластические заболевания

Неопластическое заболевание можно понимать в самом широком смысле как любую ткань, возникающую в результате неконтролируемого роста клеток. Во многих случаях новообразование приводит как минимум к объемным тканевым образованиям, необязательно иннервируемым кровеносными сосудами. Оно может включать или не включать образование одного или нескольких метастазов/метастаз. Неопластическим заболеванием согласно настоящему изобретению может быть любое новообразование, классифицированное классы как C00-D48 International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10).

Например, неопластическое заболевание согласно настоящему изобретению может включать наличие одного или нескольких злокачественных новообразований (опухолей) (классы C00-C97 по ICD-10), может включать наличие одного или нескольких новообразований *in situ* (классы D00-D09 по ICD-10), может включать наличие одного или нескольких доброкачественных новообразований (классы D10-D36 по ICD-10), или может включать наличие одного или нескольких новообразования неопределенного или неизвестного происхождения (классы D37-D48 по ICD-10). Предпочтительно неопластическое заболевание согласно настоящему изобретению относится к наличию одного или нескольких злокачественных новообразований, т.е. является злокачественной неоплазией (классы C00-C97 по ICD-10).

В более предпочтительном варианте неопластическое заболевание представляет собой рак.

Рак можно понимать в самом широком смысле как любое злокачественное неопластическое заболевание, т.е. наличие одного или нескольких злокачественных

новообразований у пациента. Рак может быть солидным или гематологическим злокачественным новообразованием. В данном документе рассматриваются без ограничения лейкомия, лимфома, карциномы и саркомы.

В частности, в настоящее изобретение включены неопластические заболевания, такие как рак, характеризующиеся повышенной экспрессией маркеров ISR.

Типичные виды рака включают, но не ограничиваются ими, рак щитовидной железы, рак эндокринной системы, рак поджелудочной железы, рак головного мозга (например, мультиформную глиобластому, глиому), рак молочной железы (например, ER-положительный, ER-отрицательный, устойчивый к химиотерапии, устойчивый к герцептину, HER2-положительный, резистентный к доксорубину, резистентный к тамоксифену, протоковая карцинома, дольковая карцинома, первичная, метастатическая), рак шейки матки, рак яичников, рак матки, рак толстой кишки, рак головы и шеи, рак печени (например, гепатоцеллюлярная карцинома), рак почки, рак легких (например, немелкоклеточная карцинома легкого, плоскоклеточная карцинома легкого, аденокарцинома, крупноклеточная карцинома легкого, мелкоклеточная карцинома легкого, карциноид, саркома), рак толстой кишки, рак пищевода, рак желудка, рак мочевого пузыря, рак костей, рак желудка, рак предстательной железы и рак кожи (например, меланома).

Дополнительные примеры включают, но не ограничиваются ими, миелому, лейкомию, мезотелиому и саркому.

Дополнительные примеры включают, но не ограничиваются ими, медуллобластому, болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому, множественную миелому, нейробластому, глиому, мультиформную глиобластому, рабдомиосаркому, первичный тромбоцитоз, первичную макроглобулинемию, первичные опухоли головного мозга, злокачественную инсуланому поджелудочной железы, злокачественный карциноид мочевыводящих путей, рак мочевого пузыря, предраковые поражения кожи, рак яичка, лимфомы, рак мочеполового тракта, злокачественную гиперкальциемию, рак эндометрия, рак коры надпочечников, новообразования эндокринной или экзокринной поджелудочной железы, медуллярный рак щитовидной железы, медуллярную карциному щитовидной железы, меланому, колоректальный рак, папиллярный рак щитовидной железы, гепатоцеллюлярную карциному, болезнь Педжета соска, опухоли Филлода, лобулярную карциному, протоковую карциному, рак звездчатых клеток поджелудочной железы и рак звездчатых клеток печени..

Примеры лейкозов включают, но не ограничиваются ими, острый нелимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, острый гранулоцитарный

лейкоз, хронический гранулоцитарный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, Т-клеточный лейкоз взрослых, алейкемический лейкоз, лейкоцитемический лейкоз, базофильный лейкоз, бластноклеточный лейкоз, лейкоз крупного рогатого скота, хронический миелоцитарный лейкоз, кожный лейкоз, эмбриональный лейкоз, эозинофильный лейкоз, лейкоз Гросса, волосатоклеточный лейкоз, гемобластный лейкоз, гемоцитобластный лейкоз, гистиоцитарный лейкоз, лейкоз стволовых клеток, острый моноцитарный лейкоз, лейкопенический лейкоз, лимфатический лейкоз, лимфобластный лейкоз, лимфоцитарный лейкоз, лимфогенный лейкоз, лимфоидный лейкоз, лимфосаркомоклеточный лейкоз, тучноклеточный лейкоз, мегакариоцитарный лейкоз, микромиелобластный лейкоз, моноцитарный лейкоз, миелобластный лейкоз, миелоцитарный лейкоз, миелоидно-гранулоцитарный лейкоз, миеломоноцитарный лейкоз, лейкоз Негели, плазмоклеточный лейкоз, множественную миелому, плазмоцитарный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз, лейкоз клеток Ридера, лейкоз Шиллинга, лейкоз стволовых клеток, сублейкемический лейкоз и недифференцированный клеточный лейкоз.

Типичные саркомы включают, но не ограничиваются ими, хондросаркому, фибросаркому, лимфосаркому, меланосаркому, миксосаркому, остеосаркому, саркому Абемети, жировую саркому, липосаркому, альвеолярную саркому мягких тканей, амелобластосаркому, ботриоидную саркому, хлоромасаркому, хориокарциному, эмбриональную саркому, опухоль Вильмса, эндометриальную саркому, стромальную саркому, саркому Юинга, фасциальную саркому, фибробластическую саркому, гигантоклеточную саркому, гранулоцитарную саркому, саркому Ходжкина, идиопатическую множественную геморрагическую саркому, иммунобластную саркому В клеток, лимфому, иммунобластную саркому Т-клеток, саркому Йенсена, саркому Калоши, саркому Купферовской клетки, злокачественную гемангиому, лейкосаркому, злокачественную мезенхимому, паростальную саркому, ретикулоцитарную саркому, саркому Роуса, серокистозную саркому, синовиальную саркому и телеангиоэктозическую саркома.

Примеры меланом включают, но без ограничения к этому, меланому из лентигиноза конечностей, амеланотическую меланому, доброкачественную юношескую меланому, меланому Клодмана, меланому S91, меланому Хардинга-Пасси, юношескую меланому, злокачественную меланому лентиго, злокачественную меланому, узелковую меланому, подногтевую меланому и поверхностно распространенную меланому.

Примеры карцином включают, но без ограничения к этому, медуллярную карциному щитовидной железы, семейную медуллярную карциному щитовидной железы, ацинарную карциному, ацинозную карциному, аденокистозную карциному, аденоидно-

кистозную карциному, аденоматозную карциному, карциному коры надпочечников, альвеолярную карциному, альвеолярно-клеточную карциному, базально-клеточную карциному, базально-клеточную карциному, базалоидную карциному, базально-плоскоклеточную карциному, бронхиоальвеолярную карциному, бронхиолярную карциному, бронхогенную карциному, церебриформную карциному, холангиоклеточную карциному, хориокарциному, коллоидный рак, угревидный рак, карциному туловища, решетчатовидную карциному, карциному *en cuirasse*, карциному кожи, цилиндрическую карциному, цилиндроклеточную карциному, протоковую карциному, рак протоков, карциному твердой мозговой оболочки, эмбриональную карциному, энцефалоидную карциному, эпидермоидную карциному, эпителиальную аденоидную карциному, экзофитную карциному, внеязвенную карциному, фиброзную карциному, желатиниформную карциному, желатинозную карциному, гигантоклеточную карциному, гигантоцеллюлярную карциному, железистую карциному, гранулезоклеточную карциному, карциному волосяного матрикса, гематоидную карциному, гепатоклеточную карциному, карциному Гюртле, гиалиновую карциному, гипернефроидную карциному, младенческую эмбриональную карциному, карциному *in situ*, внутриэпидермальную карциному, внутриэпителиальную карциному, карциному Кромпечера, клеточную карциному Кульчицкого, крупноклеточную карциному, лентикулярную карциному, лентикулярный рак, липоматозную карциному, лобулярную карциному, лимфоэпителиальную карциному, медуллярную карциному, медуллярный рак, меланотическую карциному, карциному *molle*, муцинозная карцинома, карцинома *micrargum*, мукоцеллюлярная карцинома, мукоэпидермоидальную карциному, карциному слизистой оболочки, рак слизистой оболочки, миксоматозную карциному, назофарингеальную карциному, овсяноклеточную карциному, оссифицирующую карциному, остеоидную карциному, папиллярную карциному, перипортальную карциному, преинвазивную карциному, колюче-клеточную карциному, пульпозную карциному, почечно-клеточную карциному почки, резервно-клеточную карциному, саркомоподобный рак, карциномуслизистой оболочки носовой полости, скirroзную карциному, карциному мошонки, перстневидно-клеточную карциному, простую карциному, мелкоклеточную карциному, соланоидную карциному, сфероидально-клеточную карциному, веретенноклеточную карциному, губчатый рак, плоскоклеточную карциному, плоскоклеточный рак, струнную карциному, телеангиэктатическую карциному, телеангиэктодный рак, переходно-клеточную карциному, тубулярную карциному, тубулярную карциному, тубулярную карциному, веррукозную карциному и ворсинчатую карциному.

Инфекционные заболевания

Примеры включают, но не ограничиваются, инфекции, вызванные вирусами (такие как инфекции ВИЧ-1: вирус иммунодефицита человека типа 1, IAV: вирус гриппа А, HCV: вирус гепатита С, DENV: вирус денге, ASFV: африканская чума свиней, EBV: вирус Эпштейна-Барра, HSV1: вирус простого герпеса 1, CHIKV: вирус чикунгуньи, HCMV: цитомегаловирус человека, SARS-CoV: коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома, SARS-CoV-2: коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2) и инфекции, вызванные бактериями (такими как *Legionella*, *Brucella*, *Simkania*, *Chlamydia*, *Helicobacter* и *Campylobacter*).

Воспалительные заболевания

Примеры воспалительных заболеваний включают, но не ограничиваются ими, послеоперационную когнитивную дисфункцию (снижение когнитивной функции после операции), черепно-мозговую травму, артрит, ревматоидный артрит, псориатический артрит, ювенильный идиопатический артрит, рассеянный склероз, системную красную волчанку (SLE), миастению юношеский диабет, сахарный диабет 1 типа, синдром Гийена-Барре, энцефалит Хашимото, тиреоидит Хашимото, анкилозирующий спондилоартрит, псориаз, синдром Шегрена, васкулит, гломерулонефрит, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Бехчета, болезнь Крона, язвенный колит, буллезный пемфигоид, саркоидоз, ихтиоз, офтальмопатия Грейвса, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Аддисона, витилиго, астму, аллергическую астму, вульгарные угри, глютенную болезнь, хронический простатит, воспалительное заболевание кишечника, воспалительное заболевание органов малого таза, реперфузионное повреждение, саркоидоз, отторжение трансплантата, интерстициальный цистит, атеросклероз и атопический дерматит.

Заболевания опорно-двигательного аппарата

Примеры заболеваний опорно-двигательного аппарата включают без ограничения мышечную дистрофию, рассеянный склероз, атаксию Фрейдриха, нарушение атрофии мышц (например, мышечную атрофию, саркопению, кахексию), миопатию с включениями, прогрессирующую мышечную атрофию, заболевание двигательных нейронов, запястный синдром, эпикондилит, тендинит, боль в спине, мышечную боль, болезненность мышц, синдром повторяющегося напряжения и паралич.

Метаболические заболевания

Примеры метаболических заболеваний включают, но не ограничиваются ими, диабет (в частности, диабет типа II), неалкогольный стеатогепатит (NASH), неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), болезнь Ниманна-Пика, фиброз печени, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания. болезни, атеросклероз, артрит, цистиноз, фенилкетонурия, пролиферативная ретинопатия и болезнь Кернса-Сейра.

Заболевания глаз

Примеры заболеваний глаз включают, но не ограничиваются ими, отек или неоваскуляризацию при любом окклюзионном или воспалительном заболевании сосудов сетчатки, таком как рубеоз радужной оболочки, неоваскулярная глаукома, птеригиум, васкуляризованная глаукома, фильтрующие пузырьки, конъюнктивальная папиллома, хориоидальную неоваскуляризацию, такую как неоваскулярная возрастная дегенерация желтого пятна (AMD), миопию, предшествующий увеит, травматический или идиопатический, макулярный отек, такой как послеоперационный макулярный отек, макулярный отек, вторичный по отношению к увеиту, включая воспаление сетчатки и/или хориоидеи, макулярный отек, вторичный по отношению к диабету, и макулярный отек, вторичный по отношению к ретиноваскулярному окклюзионному заболеванию (т.е. окклюзии ветвей и центральной вены сетчатки), неоваскуляризацию сетчатки из-за диабета, такую как окклюзия вен сетчатки, увеит, глазной ишемический синдром вследствие заболевания сонных артерий, окклюзию офтальмологических артерий или артерий сетчатки, серповидно-клеточную ретинопатию, другие ишемические или окклюзионные неоваскулярные ретинопатии, ретинопатию недоношенных или болезнь Ила, и генетические нарушения, такие как синдром фон Хиппеля-Линдау.

Другие болезни

Другие заболевания включают, но не ограничиваются ими, фиброз органов (например, фиброз печени, фиброз легких или фиброз почек), хронические и острые заболевания печени (такие как жировая болезнь печени или стеатоз печени), хронические и острые заболевания легких, хронические и острые заболевания почек, инфаркт миокарда, сердечно-сосудистые заболевания, аритмии, атеросклероз, повреждение спинного мозга, ишемический инсульт и невропатическую боль.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение или его фармацевтически

приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер согласно настоящему изобретению вместе с фармацевтически приемлемым носителем, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими биологически активными соединениями или фармацевтическими композициями.

Предпочтительно одно или более биологически активных соединений являются модуляторами пути интегрированного ответа на стресс, отличными от соединений формулы (I).

«Фармацевтическая композиция» означает один или несколько активных ингредиентов и один или несколько инертных ингредиентов, составляющих носитель, а также любой продукт, полученный прямо или косвенно в результате комбинации, комплексообразования или агрегации любых двух или более ингредиентов, или диссоциации одного или нескольких ингредиентов, или других типов реакций или взаимодействий одного или нескольких ингредиентов. Соответственно, фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению охватывают любую композицию, полученную путем смешивания соединения согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемого носителя.

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может содержать одно или несколько дополнительных соединений в качестве активных ингредиентов, таких как смесь соединений формулы (I) в композиции или другие модуляторы пути интегрированного ответа на стресс.

Активные ингредиенты могут быть включены в одну или несколько различных фармацевтических композиций (комбинация фармацевтических композиций).

Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к солям, полученным из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований или кислот, включая неорганические основания или кислоты и органические основания или кислоты.

Композиции включают композиции, подходящие для перорального, ректального, местного, парентерального (включая подкожное, внутримышечное и внутривенное), глазного (офтальмологического), легочного (назальная или буккальная ингаляция) или назального введения, хотя наиболее подходящий путь в любом конкретном случае будет зависеть от характера и тяжести состояния, подвергаемого лечению, и от природы активного ингредиента. Они могут быть удобно представлены в стандартной дозированной форме и приготовлены любым из способов, хорошо известных в области фармации.

При практическом применении соединения формулы (I) могут быть объединены в качестве активного ингредиента в однородной смеси с фармацевтическим носителем в

соответствии с обычными способами составления фармацевтических композиций. Носитель может принимать самые разные формы в зависимости от формы препарата, желательного для введения, *например*, пероральный или парентеральный (включая внутривенный). При получении композиций для пероральной лекарственной формы можно использовать любые обычные фармацевтические среды, такие как вода, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, красители и т.п., в случае пероральных жидких препаратов, таких как, например, суспензии, эликсиры и растворы, или носители, такие как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие вещества, связующие вещества, разрыхлители и т.п. в случае пероральных твердых препаратов, таких как порошки, твердые и мягкие капсулы и таблетки, при этом твердые пероральные препараты являются предпочтительными по сравнению с жидкими препаратами.

Из-за простоты введения таблетки и капсулы представляют собой наиболее предпочтительную стандартную лекарственную форму для перорального применения, и в этом случае, очевидно, используются твердые фармацевтические носители. При желании таблетки могут быть покрыты стандартными водными или неводными способами. Такие композиции и препараты должны содержать по меньшей мере 0,1% активного соединения. Процентное содержание активного соединения в этих композициях может, конечно, варьироваться и обычно может составлять от около 2 до около 60% от массы единицы дозы. Количество активного соединения в таких терапевтически полезных композициях таково, что будет получена эффективная доза. Активные соединения можно также вводить интраназально, например, в виде жидких капель или спрея.

Таблетки, пилюли, капсулы и т.п. могут также содержать связующее, такое как трагакантовая камедь, аравийская камедь, кукурузный крахмал или желатин, наполнители, такие как дикальцийфосфат, разрыхлитель, такой как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновая кислота, смазывающее вещество, такое как стеарат магния, и подсластитель, такой как сахароза, лактоза или сахарин. Когда лекарственная форма представляет собой капсулу, она может содержать, помимо материалов вышеуказанного типа, жидкий носитель, такой как жирное масло

Различные другие материалы могут присутствовать в качестве покрытий или для изменения физической формы дозированной формы. Например, таблетки могут быть покрыты шеллаком, сахаром или тем и другим. Сироп или эликсир могут содержать, помимо активного ингредиента, сахарозу в качестве подсластителя, метил- и пропилпарабены в качестве консервантов, краситель и ароматизатор, такой как вишневый или апельсиновый ароматизатор.

Соединения формулы (I) можно также вводить парентерально. Растворы или суспензии этих активных соединений могут быть приготовлены в воде, соответствующим образом смешанной с поверхностно-активным веществом, таким как гидроксипропилцеллюлоза. Дисперсии также могут быть приготовлены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях в маслах. При обычных условиях хранения и применения эти препараты содержат консервант для предотвращения роста микроорганизмов

Фармацевтические формы, пригодные для инъекций, включают стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки для немедленного приготовления стерильных растворов или дисперсий для инъекций. Во всех случаях форма должна быть стерильной и жидкой до такой степени, чтобы ее можно было легко набирать шприцем. Он должен быть стабильным в условиях производства и хранения и должен быть защищен от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Носителем может быть растворитель или дисперсионная среда, содержащая, например, воду, этанол, полиол (*например*, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль), их подходящие смеси и растительные масла.

Для обеспечения млекопитающего, особенно человека, эффективной дозой соединения по настоящему изобретению может быть использован любой подходящий способ введения. Например, можно применять пероральный, ректальный, местный, парентеральный, глазной, легочный, назальный и т.п. Лекарственные формы включают таблетки, пастилки, дисперсии, суспензии, растворы, капсулы, кремы, мази, аэрозоли и т.п. Предпочтительно соединения формулы (I) вводят перорально.

Эффективная доза используемого активного ингредиента может варьироваться в зависимости от конкретного используемого соединения, способа введения, состояния, подвергаемого лечению, и тяжести состояния, подлежащего лечению. Такая доза может быть легко определена специалистом в данной области техники.

Исходные материалы для синтеза предпочтительных вариантов осуществления настоящего изобретения могут быть приобретены из коммерчески доступных источников, таких как Array, Sigma Aldrich, Acros, Fisher, Fluka, ABCR, или могут быть синтезированы специалистом в данной области с использованием известных способов.

В общем, для получения соединений согласно настоящему изобретению применимо несколько способов. В некоторых случаях можно комбинировать различные стратегии. Можно использовать последовательные или сходящиеся пути. Примеры синтетических путей описаны ниже.

Примеры

I Химический синтез

Экспериментальные методики:

Используются следующие сокращения и акронимы:

2-MeTHF 2-метилтетрагидрофуран

aq водный

ACN ацетонитрил

AgOTf трифторметансульфонат серебра

Солевой раствор насыщенный раствор NaCl в воде

BnONH₂·HCl *O*-бензилгидроксиламина гидрохлорид

Boc *трет*-бутоксикарбонил

Boc₂O ди-*трет*-бутил дикарбонат

^tBuOK *трет*-бутоксид калия

CDCl₃ дейтерированный хлороформ

CV объем колонки

DABCO 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан

DCM дихлорметан

DCE дихлорэтан

DIPEA диизопропилэтиламин

DMAP *N,N*-диметилпиридин-4-амин

DMSO диметилсульфоксид

DMSO-*d*₆ дейтерированный диметилсульфоксид

DMF диметилформамид

ESI⁺ режим положительной ионизации

ESI⁻ режим отрицательной ионизации

EtOAc этилацетат

EtOH этанол

Et₂O диэтиловый простой эфир

H₂SO₄ серная кислота

HATU 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-1-ия 3-оксид гексафторфосфат

HCl соляная кислота

ВЭЖХ высокоэффективная жидкостная хроматография

ч час (часы)

IPA изопропиловый спирт

K_3PO_4	трикалия фосфат
$KHCO_3$	бикарбонат калия
KOH	гидроксид калия
$LiOH \cdot H_2O$	гидрат гидроксида лития
m	мультиплет
MeI	йодметан
MeOD	дейтерированный метанол
MeOH	метанол
$MgSO_4$	сульфат магния
мин	минуты
MsOH	метансульфоновая кислота
мл	миллилитр (миллилитры)
N_2	атмосфера азота
Na_2SO_3	сульфит натрия
Na_2SO_4	сульфат натрия
$NaBH_4$	боргидрид натрия
$NaHCO_3$	бикарбонат натрия
$NH_2-NH_2 \cdot H_2O$	гидрат гидразина
NH_4Cl	хлорид аммония
NMI	1-метил-1 <i>H</i> -имидазол
NMM	4-метилморфолин
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
преп.	препаративная
r. t.	комнатная температура
RT	время удерживания
satd	насыщенный
TsCF ₃	хлор- <i>N,N,N',N'</i> -тетраметилформамина гексафторфосфат
TsCl	4-метилбензолсульфонилхлорид
TsOH	4-метилбензол-1-сульфо кислота
TBME	2-метокси-2-метилпропан
THF	тетрагидрофуран
TFA	2,2,2-трифторуксусная кислота
TMSOI	триметилсульфоний йодид
$ZnBr_2$	дибромид цинка

Аналитические условия LCMS следующие:**Система 1 (S1): СПОСОБ КИСЛОТНОГО ИРС (MS18 и MS19)**

Аналитическую (MET/CR/1410) ВЭЖХ-МС проводили на системе Shimadzu LCMS с использованием колонки Kinetex Core shell C18 (2.1 мм × 50 мм, 5 мкм, температура: 40 °С) и градиента 5–100% В. (А = 0,1% муравьиной кислоты в H₂O, В = 0,1% муравьиной кислоты в АСN) в течение 1,2 мин, затем 100% В в течение 0,1 мин. Затем применяли второй градиент 100-5% В в течение 0,01 мин с объемом впрыска 3 мкл при скорости потока 1,2 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с использованием матричного детектора фотодиодов SPD-M20A, диапазон спектра: 200-400 нм. Масс-спектры получены с использованием детектора 2010EV. Данные были объединены и зарегистрированы с использованием Shimadzu LCMS-Solutions и программного обеспечения PsiPort.

Система 2 (S2): СПОСОБ КИСЛОТНОГО ИРС (MSQ1, MSQ2 и MSQ4)

Аналитическую (MET/uPLC/1704) uВЭЖХ-МС проводили на системе Waters Acquity uPLC с использованием колонки Waters UPLC® BEH™ C18 (2.1 мм × 50 мм, 1,7 мкм, температура 40 °С) и градиента 5- 100% В (А = 0,1% муравьиной кислоты в H₂O : В = 0,1% муравьиной кислоты в АСN) в течение 1,1 мин, затем 100% В в течение 0,25 мин. Затем применяли второй градиент 100-5% В в течение 0,05 мин и выдерживали в течение 0,1 мин с объемом впрыска 1 мкл при скорости потока 0,9 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм на КПК Waters Acquity с диапазоном спектра 200-400 нм. Масс-спектры были получены с использованием Waters QDa. Данные были интегрированы и зарегистрированы с использованием программного обеспечения Waters MassLynx и OpenLynx.

Система 3 (S3): СПОСОБ ОСНОВНОГО ИРС (MS16):

Аналитическую (MET/CR/1602) uВЭЖХ-МС проводили на системе Waters Acquity uPLC с использованием колонки Waters UPLC® BEH™ C18 (2.1 мм × 30 мм, 1,7 мкм, температура 40 °С) и градиента 5–100 % В (А: 2 мМ бикарбоната аммония, забуференный до рН 10, В: АСN) в течение 0,75 мин, затем 100 % В в течение 0,1 мин. Затем применяли второй градиент 100-5% В в течение 0,05 мин и выдерживали в течение 0,1 мин с объемом впрыска 1 мкл при скорости потока 1 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм на КПК Waters Acquity с диапазоном спектра 200-400 нм. Масс-спектры были получены с использованием Waters Quattro Premier XE. Данные были интегрированы и

зарегистрированы с использованием программного обеспечения Waters MassLynx и OpenLynx.

Система 4 (S4): КИСЛОТНЫЙ ФИНАЛЬНЫЙ СПОСОБ (MSQ1 и MSQ2):

Аналитическую (МЕТ/uPLC/AB101) uВЭЖХ-МС проводили на системе Waters Acquity uPLC с использованием колонки Phenomenex Kinetex-XB C18 (2.1 мм × 100 мм, 1,7 мкм, температура: 40 °С) и градиента 5–100 % В (А = 0,1% муравьиной кислоты в H₂O, В = 0,1% муравьиной кислоты в АСN) в течение 5,3 мин, затем 100% В в течение 0,5 мин. Затем применяли второй градиент 100-5% В в течение 0,02 мин и выдерживали в течение 1,18 мин с объемом впрыска 1 мкл при скорости потока 0,6 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с использованием детектора Waters Acquity PDA в диапазоне спектра: 200-400 нм. Масс-спектры получали с использованием Waters SQD (MSQ1) или Waters Acquity QDA (MSQ2). Данные были интегрированы и зарегистрированы с использованием программного обеспечения Waters MassLynx и OpenLynx.

Система 5 (S5): КИСЛОТНЫЙ ФИНАЛЬНЫЙ СПОСОБ (MS18, MS19)

Аналитическую (МЕТ/CR/1416) ВЭЖХ-МС проводили на Shimadzu LCMS с использованием колонки Waters Atlantis dC18 (2.1 мм × 100 мм, 3 мкм, температура: 40 °С) и градиента 5–100% В (А = 0,1% муравьиной кислоты в H₂O, В = 0,1% муравьиной кислоты в АСN) в течение 5 мин, затем 100% В в течение 0,4 мин. Затем применяли второй градиент 100-5% В в течение 0,02 мин и выдерживали в течение 1,58 мин с объемом впрыска 3 мкл при скорости потока 0,6 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с использованием матричного фотодиодного детектора SPD-M20A, диапазон спектра: 200-400 нм. Масс-спектры получены с использованием детектора 2010EV. Данные были объединены и зарегистрированы с использованием Shimadzu LCMS-Solutions и программного обеспечения PsiPort.

Система 6 (S6): ОСНОВНЫЙ ФИНАЛЬНЫЙ СПОСОБ (MS16)

Аналитическую (МЕТ/uHPLC/AB105) uPLC-MS проводили на системе Waters Acquity uPLC с использованием колонки Waters UPLC® BEH™ C18 (2.1 мм × 100 мм, колонка 1,7 мкм, температура: 40 °С) и градиента 5-100% (А = 2 мМ бикарбоната аммония, забуферен до рН 10, В = АСN) в течение 5,3 мин, затем 100% В в течение 0,5 мин. Затем применяли второй градиент 100-5% В в течение 0,02 мин и выдерживали в течение 1,18 мин с объемом впрыска 1 мкл и скоростью потока 0,6 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с использованием матричного фотодиодного детектора Waters Acquity. Спектральный диапазон: 200-400 нм. Масс-спектры получали с использованием

масс-детектора Waters Quattro Premier XE. Данные были интегрированы и представлены с использованием программного обеспечения Waters MassLynx и OpenLynx.

Способы очистки являются следующими:

Способ 1: КИСЛОТНЫЙ РАННИЙ СПОСОБ

Очистки (P1) LC проводили на системе Gilson LC с использованием колонки Waters Sunfire C18 (30 мм × 100 мм, 10 мкм, температура: кт) и градиента 10–95 % В (А = 0,1 % муравьиной кислоты в H₂O, В = 0,1% муравьиной кислоты в АСN) в течение 14,44 мин, затем 95% В в течение 2,11 мин. Затем применяли второй градиент 95-10% В в течение 0,2 мин с объемом впрыска 1500 мкл при скорости потока 40 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с использованием детектора Гилсона.

Способ 2: КИСЛОТНЫЙ СТАНДАРТНЫЙ МЕТОД

Очистки (P2) LC проводили на системе Gilson LC с использованием колонки Waters Sunfire C18 (30 мм × 10 мм, 10 мкм, температура: кт) и градиента 30–95% В (А = 0,1% муравьиной кислоты в воде, В = 0,1% муравьиной кислоты в АСN) в течение 11,00 мин, затем 95% В в течение 2,10 мин. Затем применяли второй градиент 95-30% В в течение 0,2 мин с объемом впрыска 1500 мкл при скорости потока 40 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с использованием детектора Гилсона.

Способ 3: ОСНОВНОЙ РАННИЙ СПОСОБ

Очистки (P3) LC проводили на системе Gilson LC с использованием колонки Waters X-Bridge C18 (30 мм × 100 мм, 10 мкм, температура: кт) и градиента 10–95% В (А = 0,2% NH₄OH в H₂O, В = 0,2% NH₄OH в АСN) в течение 14,44 мин, затем 95% В в течение 2,11 мин. Затем применяли второй градиент 95-10% В в течение 0,2 мин с объемом впрыска 1500 мкл при скорости потока 40 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с использованием детектора Гилсона.

Способ 4: ОСНОВНОЙ СТАНДАРТНЫЙ СПОСОБ

Очистки (P4) LC проводили на системе Gilson LC с использованием колонки Waters X-Bridge C18 (30 мм × 10 мм, 10 мкм, температура: кт) и градиента 30–95% В (А = 0,2% NH₄OH в воде, В = 0,2% NH₄OH в АСN) в течение 11,00 мин, затем 95% В в течение 2,10 мин. Затем применяли второй градиент 95-30% В в течение 0,21 мин. с объемом

ввода 1500 мкл при скорости потока 40 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с использованием детектора Гилсона.

Способ 5: Хроматография с обращенной фазой с кислым рН, стандартный метод элюирования

Очистку методом FCC на силикагеле с обращенной фазой (кислый рН, стандартный метод элюирования) проводили на системах Biotage Isolera с использованием соответствующего картриджа SNAP C18 и градиента 10% В (А = 0,1% муравьиной кислоты в H₂O, В= 0.1% муравьиная кислота в ACN) более 1,7 CV, затем 10-100% В за 19,5 CV и 100% В за 2 CV.

Способ 6: Хроматография с обращенной фазой с основным рН, стандартный метод элюирования

Очистку методом FCC на силикагеле с обращенной фазой (основной рН, стандартный метод элюирования) проводили на системах Biotage Isolera с использованием соответствующего картриджа SNAP C18 и градиента 10% В (А= 0.1% NH₃ в H₂O, В=0.1% NH₃ в ACN) в течение 1,7 CV, затем 10 -100% В за 19,5 CV и 100% В за 2 CV.

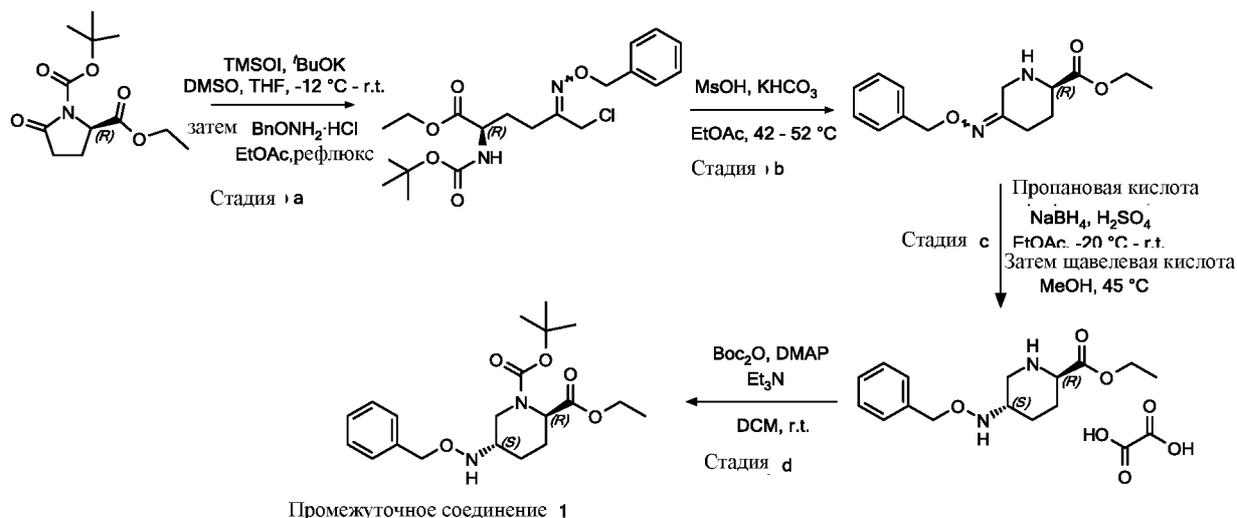
Условия ЯМР

Если не указано иное, спектры ¹H ЯМР регистрировали при 500 МГц или 400 МГц либо на спектрометре Bruker Avance III HD 500 МГц, либо на спектрометре Bruker Avance III HD 400 МГц, соответственно. Химические сдвиги, δ, указаны в частях на миллион (ppm) и относятся к пику остаточного растворителя. Для обозначения кратности и общего назначения используются следующие сокращения: s (синглет), d (дублет), t (триплет), q (квартет), dd (дублет дублетов), ddd (дублет дублетов дублетов), dt (дублет триплетов), dq (дублет квартетов), hept (гептет), m (мультиплет), pent (пентет), td (триплет дуплетов), qd (квартет дуплетов), app. (кажущийся) и br. (широкий). Константы связывания J указаны с точностью до 0,1 Гц.

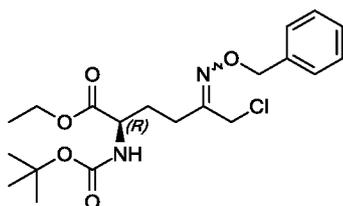
Общий синтез

Все соединения были синтезированы с чистотой равной или более 95%, если не указано иное.

Схема пути 1

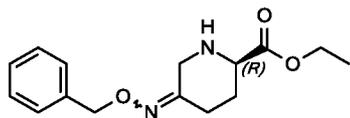


Стадия 1.a: ЭТИЛ (2R)-5-[(бензилокси)имино]-2-[(трет-бутокси)карбонил]амино}-6-хлоргексаноат



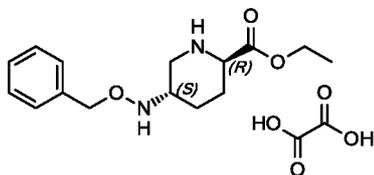
DMSO (75 мл) добавляли к раствору TMSOI (12.9 г, 58.3 ммоль) и ^tBuOK (6.27 г, 55.9 ммоль) в безводном THF (62 мл) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до -12 °С и раствор этил Вос-D-Пироглутамата (12.5 г, 48.6 ммоль) в безводном THF (38 мл) добавляли и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NH₄Cl (78 мл), H₂O (15 мл) и EtOAc (200 мл), и органический слой отделяли, промывали солевым раствором и концентрировали *под вакуумом* до около 100 мл. Раствор VnONH₂·HCl (8.14 г, 51.0 ммоль) в EtOAc (62 мл) добавляли и смесь перемешивали с возвратом флегмы в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и промывали H₂O и солевым раствором. Органические экстракты концентрировали *под вакуумом* с получением указанного в названии соединения (85% чистота, 19.5 г, 40.1 ммоль, 83% выход) в виде бесцветного масла, ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.16 – 7.33 (m, 5H), 5.01 – 5.06 (m, 2H), 3.95 – 4.30 (m, 5H), 2.32 – 2.50 (m, 2H), 1.98 – 2.13 (m, 1H), 1.75 – 1.92 (m, 1H), 1.30 – 1.40 (m, 9H), 1.12 – 1.24 (m, 3H).

Стадия 1.б: этил (2R)-5-[(бензилокси)имино]пиперидин-2-карбоксилат



К раствору этил (2R)-5-[(бензилокси)имино]-2-{[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]}-6-хлоргексаноата (85% чистота, 19.5 г, 40.1 ммоль) в EtOAc (157 мл) добавляли MsOH (7.8 мл, 0.12 моль) и смесь перемешивали при 42 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь добавляли к раствору KHCO_3 (20.1 г, 0.201 моль) в H_2O (100 мл) и смесь перемешивали при 52 °С в течение 2 ч. Раствор охлаждали до комнатной температуры и органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали *под вакуумом* с получением указанного в названии соединения (85% чистота, 13.0 г, 40.0 ммоль) в количественном выходе в виде масла темно-оранжевого цвета, ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.20 – 7.34 (m, 5H), 4.99 (d, $J = 4.8$ Гц, 2H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.45 – 3.56 (m, 1H), 3.25 (dd, $J = 14.9, 9.8$ Гц, 1H), 3.08 (dt, $J = 14.5, 4.3$ Гц, 1H), 2.01 – 2.32 (m, 3H), 1.55 – 1.80 (m, 1H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H).

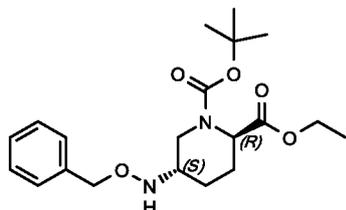
Стадия 1.с: этил (2R,5S)-5-[(бензилокси)амино]пиперидин-2-карбоксилат щавелевой кислоты



Пропановую кислоту (23 мл, 0.240 моль) добавляли к суспензии NaBH_4 (3.03 г, 80.0 ммоль) в EtOAc (95 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь добавляли к раствору этил (2R)-5-[(бензилокси)имино]пиперидин-2-карбоксилата (85% чистота, 13.0 г, 40.0 ммоль) в EtOAc (95 мл) и H_2SO_4 (11 мл, 0.20 моль) при -20 °С и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (75 мл) и нейтрализовывали с применением водного раствора NH_4OH . Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали до ~75 мл по объему. Раствор нагревали до 45 °С, и MeOH (30 мл) добавляли, а затем раствор щавелевой кислоты (3.60 г, 40.0 ммоль) в MeOH (15 мл). Полученную смесь охлаждали до 0 °С, и полученный осадок отфильтровывали под вакуумом, и промывали с MeOH/EtOH (1:4) и EtOAc, с получением указанного в названии соединения (7.17 г, 19.1 ммоль, 48% выход), ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 7.25 - 7.42$ (m, 5H), 4.59 (s, 2H), 4.17 – 4.24 (m, 2H), 3.92 (dd, $J = 12.3, 3.2$ Гц, 1H), 3.34 – 3.40 (m, 1H),

3.10 (ddd, $J = 15.1, 7.6, 3.9$ Гц, 1H), 2.64 (t, $J = 11.5$ Гц, 1H), 2.13 (dt, $J = 10.2, 3.4$ Гц, 1H), 1.87 (dd, $J = 9.0, 3.8$ Гц, 1H), 1.65 (qd, $J = 13.2, 3.6$ Гц, 1H), 1.40 (qd, $J = 12.8, 3.9$ Гц, 1H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H), $M/Z: 279, [M+H]^+, ESI^+, RT = 0.81$ (S1).

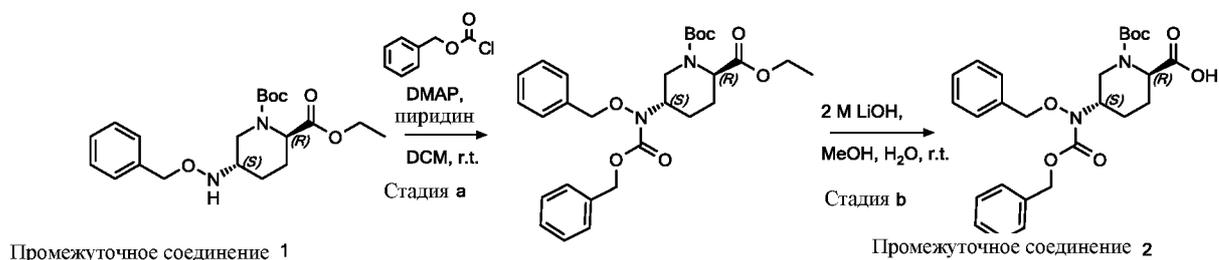
Промежуточное соединение 1 (стадия 1.d): 1-трет-бутил 2-этил (2R,5S)-5-[(бензилокси)амино]пиперидин-1,2-дикарбоксилат



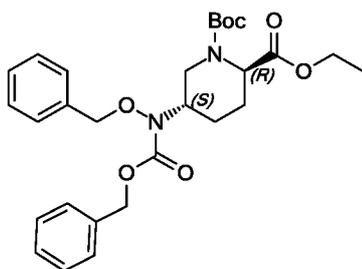
Промежуточное соединение 1

К раствору этил (2R,5S)-5-[(бензилокси)амино]пиперидин-2-карбоксилата щавелевой кислоты (4.8 г, 12.8 ммоль) в безводном DCM (64 мл) при 0 °C добавляли Et₃N (7.6 мл, 54.7 ммоль) и DMAP (161 мг, 1.32 ммоль), а затем Boc₂O (8.9 мл, 38.7 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NH₄Cl, и органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, и концентрировали *под вакуумом*. Осадок очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-40% EtOAc в гептане) с получением указанного в названии соединения (3.37 г, 8.46 ммоль, 66% выход) в виде бесцветного масла, ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.39 – 7.27 (m, 5H), 5.47 (s, 1H), 4.98 – 4.78 (m, 1H), 4.72 (q, $J = 11.5$ Гц, 3H), 4.27 – 4.07 (m, 3H), 3.16 (s, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.74 – 1.63 (m, 1H), 1.52 (s, 1H), 1.45 (s, 10H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H).

Схема пути 2



Стадия 2.a: 1-трет-бутил 2-этил (2R,5S)-5-[(бензилокси)амино]пиперидин-1,2-дикарбоксилат



К раствору 1-*трет*-бутил 2-этил (2*R*,5*S*)-5-[(бензилокси)амино]пиперидин-1,2-дикарбоксилата (3.37 г, 8.46 ммоль, Промежуточное соединение 1) в DCM (45 мл) при 0 °С добавляли DMAP (103 мг, 0.846 ммоль), пиридин (1.44 мл, 16.92 ммоль) и бензилхлорформиат (3.0 мл, 21.1 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли с H₂O (50 мл) и экстрагировали DCM (2 × 50 мл). Объединенные органические экстракты сушили с применением разделителя фаз, концентрировали *под вакуумом*, и очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-30% EtOAc в гептане) с получением указанного в названии соединения (3.97 г, 7.36 ммоль, 87% выход) в виде бесцветного масла, ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.42 – 7.27 (m, 9H), 5.33 – 5.15 (m, 2H), 4.92 – 4.82 (m, 2H), 4.61 – 4.48 (m, 1H), 4.33 – 4.24 (m, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Гц, 2H), 3.51 (dd, *J* = 14.2, 5.0 Гц, 1H), 2.29 – 2.16 (m, 1H), 1.95 – 1.84 (m, 2H), 1.78 – 1.67 (m, 1H), 1.57 – 1.51 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Гц, 3H).

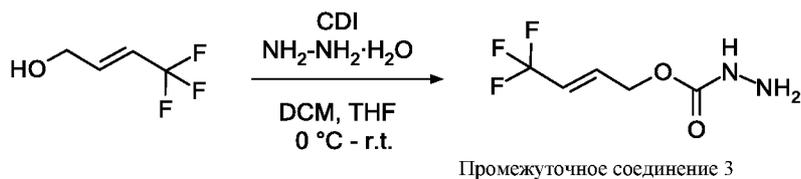
Промежуточное соединение 2 (стадия 2.b): (2*R*,5*S*)-5-[(бензилокси)][(бензилокси)карбонил]амино]-1-[(*трет*-бутокси)карбонил]пиперидин-2-карбоновая кислота



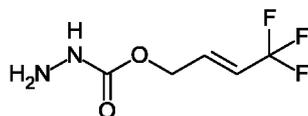
К раствору 1-*трет*-бутил 2-этил (2*R*,5*S*)-5-[(бензилокси)][(бензилокси)карбонил]амино]пиперидин-1,2-дикарбоксилата (3.97 г, 7.36 ммоль) в MeOH (10 мл) и H₂O (17 мл) добавляли 2 М водный раствор LiOH (5.8 мл, 11.6 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и подкисляли до pH 2/3 с использованием 1 М водного раствора HCl. Водный раствор экстрагировали EtOAc (2 × 50 мл), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали *под вакуумом*. Осадок очищали посредством препаративной ВЭЖХ

(Способ 5) с получением указанного в названии соединения (3.24 г, 6.35 ммоль, 82% выход) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета, ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.43 – 7.13 (m, 10H), 5.28 – 5.17 (m, 2H), 4.92 – 4.83 (m, 2H), 4.66 – 4.53 (m, 1H), 4.37 – 4.21 (m, 1H), 4.18 – 3.89 (m, 2H), 3.51 (dd, $J = 14.2, 4.9$ Гц, 1H), 2.31 – 2.18 (m, 1H), 2.01 – 1.86 (m, 2H), 1.86 – 1.72 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), M/Z : 483 $[\text{M}-\text{H}]^+$, ESI, RT = 1.31 (S1).

Схема пути 3



Промежуточное соединение 3 (стадия 3): [(E)-4,4,4-трифторбут-2-енил] N-аминокарбамат



Промежуточное соединение 3

К раствору (2E)-4,4,4-трифторбут-2-ен-1-ола (1.00 г, 7.93 ммоль) в DCM (5 мл) при 0 °C в атмосфере N_2 добавляли раствор CDI (1.93 г, 11.9 ммоль) в THF (8.5 мл). Через 10 мин ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2.5 ч. Смесь переносили в капельную воронку и добавляли по каплям к раствору гидрата гидразина (80%, 2.0 мл, 31.7 ммоль) при 0 °C за 20 мин, и затем перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь разбавляли H_2O (50 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (8×20 мл) и соевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали *под вакуумом* с получением указанного в названии соединения (1.02 г, 5.26 ммоль, 66% выход) в виде бесцветного масла, ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 6.49 – 6.34 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.91 – 5.78 (m, 1H), 4.81 – 4.65 (m, 2H), 3.79 (s, 2H).

Промежуточное соединение в **Таблице 1** синтезировали согласно общему пути 3 как показано для **Промежуточного соединения 3** с использованием соответствующих исходных веществ.

Таблица 1

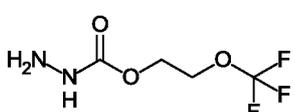
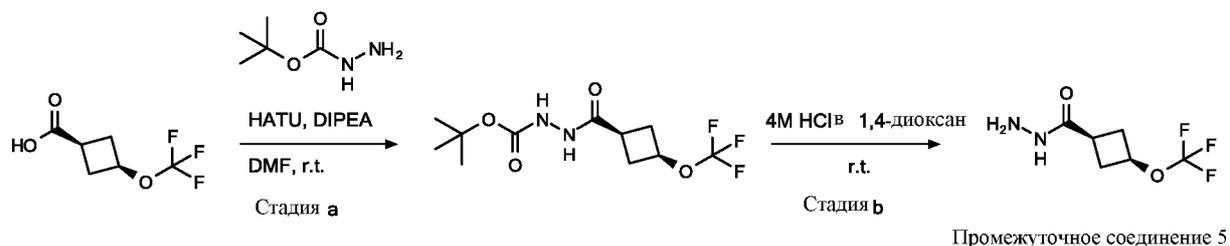
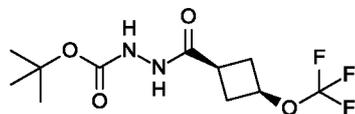
Промежуточное соединение	Структура	Название	Исходное вещество	LCMS данные	¹ H ЯМР данные
4		2-(трифторметокси)этил <i>N</i> -аминокарбамат	2-(трифторметокси)этан	-	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 6.06 (s, 1H), 4.47 – 4.25 (m, 2H), 4.23 – 4.06 (m, 2H), 3.76 (d, <i>J</i> = 3.3 Гц, 2H).

Схема пути 4



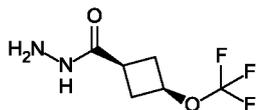
Стадия 4.а: (1*S*,3*S*)-*N*'-[(*трет*-бутоксикарбонил)]-3-(трифторметокси)циклобутан-1-карбогидразид



К раствору (1*S*,3*S*)-3-(трифторметокси)циклобутан-1-карбоновой кислоты (87% чистота, 2.00 г, 9.45 ммоль) и DIPEA (3.5 мл, 19.9 ммоль) в безводном DMF (18 мл) добавляли HATU (4.18 г, 11.0 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. *Трет*-бутил гидразинкарбоксилат (1.31 г, 9.92 ммоль) добавляли по частям и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с EtOAc (20 мл), и промывали с H₂O (2 × 20 мл) и соевым раствором (2 × 20 мл). Органические экстракты сушили над MgSO₄, концентрировали *под вакуумом*, и очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-10% MeOH в DCM). Фракции,

содержащие продукт, объединяли и концентрировали *под вакуумом* перед последующей очисткой посредством хроматографии на силикагеле (КР-NH, 0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в названии соединения (2.09 г, 6.66 ммоль, 70% выход) в виде масла желтого цвета, ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9.62 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 4.79 (p, $J = 7.6$ Гц, 1H), 2.67 – 2.57 (m, 1H), 2.33 – 2.19 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), M/Z : 199 $[\text{M-Вос}+\text{H}]^+$, ESI $^+$, RT = 0.77 (S2).

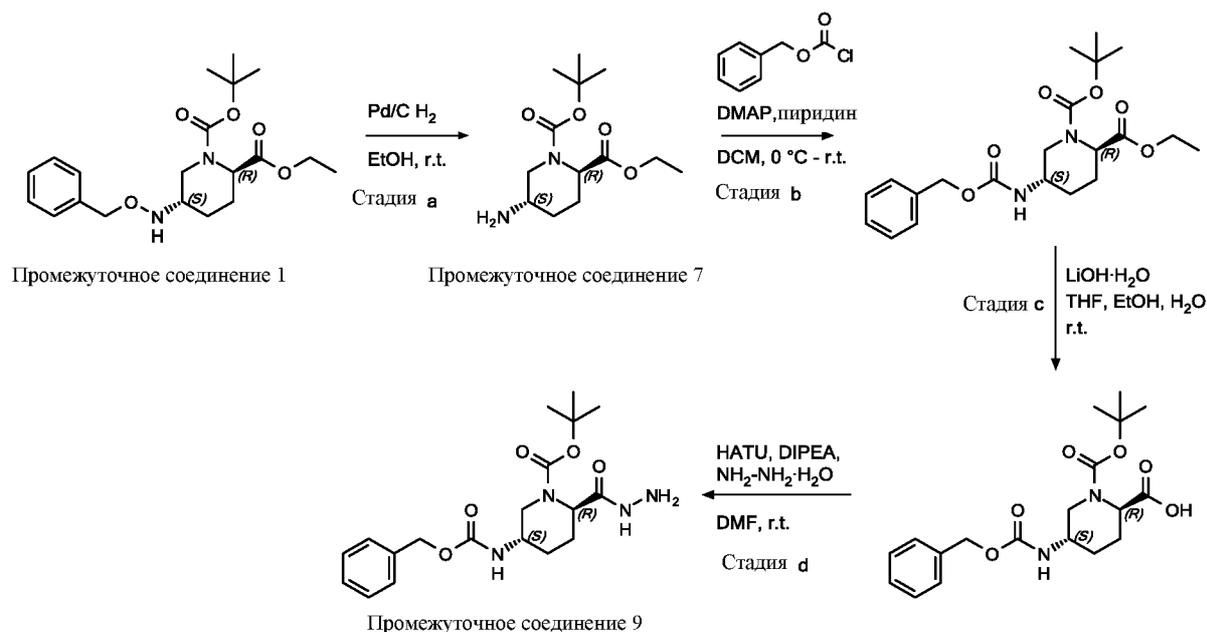
Промежуточное соединение 5 (стадия 4.b): (1s,3s)-3-(трифторметокси)циклобутан-1-карбогидразид



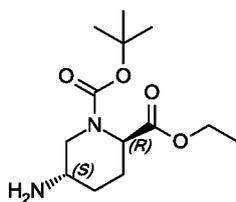
Intermediate 5

(1s,3s)- N' -[(*трет*-бутокси)карбонил]-3-(трифторметокси)циклобутан-1-карбогидразид (2.09 г, 6.66 ммоль) растворяли в 4 М HCl в 1,4-диоксане (21 мл) и перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь концентрировали *под вакуумом* и осадок суспендировали в DCM и перемешивали, затем твердое вещество отфильтровывали, промывали с H₂O и сушили с использованием вакуумной фильтрации с получением указанного в названии соединения (91% чистота, 1.13 г, 5.19 ммоль, 78% выход) в виде твердого вещества белого цвета, ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11.10 (s, 1H), 4.83 (p, $J = 7.5$ Гц, 1H), 2.89 – 2.74 (m, 1H), 2.63 – 2.52 (m, 2H), 2.38 – 2.23 (m, 2H), M/Z : 199 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ESI $^+$, RT = 0.50 (S2).

Схема пути 5



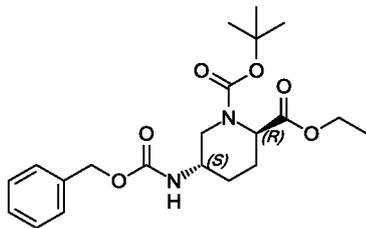
Промежуточное соединение 7 (стадия 5.а): 1-*tert*-бутил 2-этил (2*R*,5*S*)-5-аминопиперидин-1,2-дикарбоксилат



Промежуточное соединение 7

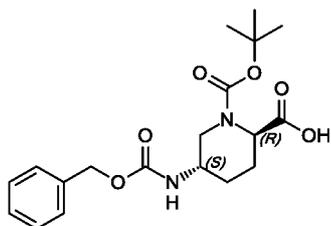
К раствору 1-*tert*-бутил 2-этил (2*R*,5*S*)-5-[(бензилокси)амино]пиперидин-1,2-дикарбоксилата (40 г, 0.106 моль, Промежуточное соединение 1) в безводном EtOH (1 L) в атмосфере N₂ добавляли Pd/C (10%, 11.3 г, 10.6 ммоль) и смесь перемешивали в атмосфере H₂ в течение 21 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, и полученный фильтрат разбавляли с H₂O (500 мл) и подкисляли до pH 4 с использованием 1 М водного раствора HCl. Водный раствор экстрагировали DCM (3 × 500 мл) и органические экстракты откидывали. Водный слой затем подщелачивали pH 8 с использованием 1 М водного раствора NaOH и экстрагировали DCM (3 × 500 мл). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (250 мл), сушили над MgSO₄, и концентрировали *под вакуумом* с получением указанного в названии соединения (93% чистота, 25.6 г, 87.3 ммоль, 83% выход) в виде масла светло-коричневого цвета, ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5.01 – 4.59 (m, 1H), 4.21 (q, *J* = 7.1 Гц, 2H), 3.94 – 3.72 (m, 1H), 3.33 – 3.03 (m, 2H), 2.16 – 1.99 (m, 2H), 1.66 – 1.54 (m, 2H), 1.54 – 1.34 (m, 11H), 1.35 – 1.22 (m, 3H), *M/Z*: 173 [M-Вос+H]⁺, ESI⁺, RT = 0.67 (S2).

Стадия 5.b: 1-*трет-бутил* 2-этил (2*R*,5*S*)-5-
 {[(бензилокси)карбонил]амино}пиперидин-1,2-дикарбоксилат



К раствору 1-*трет-бутил* 2-этил (2*R*,5*S*)-5-аминопиперидин-1,2-дикарбоксилата (93% чистота, 13.3 г, 45.2 ммоль, Промежуточное соединение 7), DMAP (553 мг, 4.52 ммоль) и пиридина (7.34 мл, 90.7 ммоль) в DCM (225 мл) при 0° С добавляли бензилхлорформиат (11.3 мл, 79.2 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С, следующие части DMAP (553 мг, 4.52 ммоль) и бензилхлорформиата (11.3 мл, 79.2 ммоль) добавляли, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2.5 ч. Реакционную смесь разбавляли с H₂O (200 мл) и экстрагировали DCM (3 × 250 мл). Объединенные органические экстракты сушили с применением разделителя фаз, концентрировали *под вакуумом*, и очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в названии соединения (68% чистота, 17.1 г, 28.6 ммоль, 63% выход) в виде масла желтого цвета, ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.35 – 7.21 (m, 5H), 5.16 – 4.95 (m, 3H), 4.86 – 4.52 (m, 1H), 4.13 (q, *J* = 6.7 Гц, 2H), 3.99 – 3.69 (m, 2H), 3.20 – 2.95 (m, 1H), 2.13 – 1.95 (m, 1H), 1.91 – 1.69 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Гц, 3H), *M/Z*: 307 [M-Вос+H]⁺, ESI⁺, RT = 1.25 (S2).

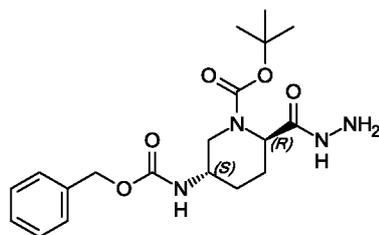
Стадия 5.c: (2*R*,5*S*)-5-{[(бензилокси)карбонил]амино}-1-[(*трет-бутокси*)карбонил]пиперидин-2-карбоновая кислота



К раствору 1-*трет-бутил* 2-этил (2*R*,5*S*)-5-
 {[(бензилокси)карбонил]амино}пиперидин-1,2-дикарбоксилата (68% чистота, 17.1 г, 28.6

ммоль) в EtOH (115 мл):THF (115 мл):H₂O (115 мл) добавляли LiOH·H₂O (1.36 г, 31.7 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 19 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (100 мл) и EtOAc (100 мл), и органический слой откидывали. Водный слой подкисляли путем добавления 1 М водного раствора HCl и экстрагировали EtOAc (3 × 200 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, и концентрировали *под вакуумом* с получением указанного в названии соединения в количественном выходе (84% чистота, 14.5 г, 32.2 ммоль) в виде бесцветной смолы, ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.45 – 7.31 (m, 5H), 5.27 – 5.04 (m, 3H), 5.02 – 4.71 (m, 1H), 4.09 – 3.80 (m, 2H), 3.30 – 3.09 (m, 1H), 2.23 – 2.05 (m, 1H), 2.05 – 1.75 (m, 2H), 1.71 – 1.51 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), *M/Z*: 279 [M-Вос+H]⁺, ESI⁺, RT = 0.90 (S2).

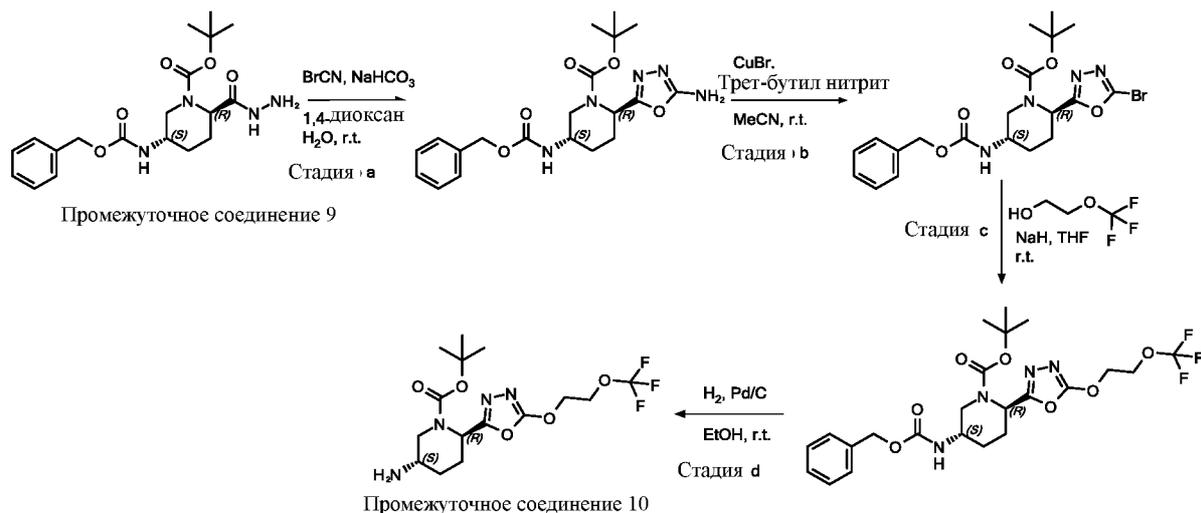
Промежуточное соединение 9 (стадия 5.d): *трет*-бутил (2*R*,5*S*)-5-[[бензилокси]карбонил]амино}-2-(гидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилат



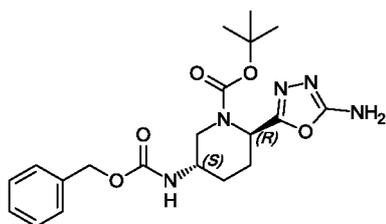
Промежуточное соединение 9

К раствору (2*R*,5*S*)-5-[[бензилокси]карбонил]амино}-1-[(*трет*-бутоксид)карбонил]пиперидин-2-карбоновой кислоты (84% чистота, 6.79 г, 15.1 ммоль) в DMF (60 мл) добавляли HATU (6.88 г, 18.1 ммоль) и DIPEA (3.2 мл, 18.1 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N₂ в течение 30 мин. Раствор затем добавляли по каплям *через канюлю* к раствору NH₂-NH₂·H₂O (1.5 мл, 30.1 ммоль) в DMF (30 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (200 мл) и промывали H₂O (4 × 50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, концентрировали *под вакуумом*, и очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-10% MeOH в DCM) с получением указанного в названии соединения в количественном выходе (79% чистота, 10.2 г, 20.5 ммоль) в виде твердого вещества белого цвета, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9.04 (s, 1H), 7.46 – 7.24 (m, 5H), 5.03 (s, 2H), 4.62 – 4.37 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.06 – 3.82 (m, 1H), 3.76 – 3.48 (m, 1H), 3.26 – 3.13 (m, 1H), 2.12 – 1.93 (m, 1H), 1.80 – 1.54 (m, 2H), 1.54 – 1.44 (m, 1H), 1.42 – 1.20 (m, 10H), *M/Z*: 293 [M-Вос+H]⁺, ESI⁺, RT = 0.79 (S2).

Схема пути 6

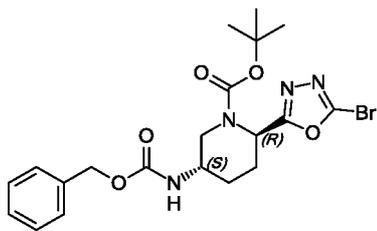


Стадия 6.a: *tert*-бутил (2*R*,5*S*)-2-(5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[бензилокси]карбонил]амино}пиперидин-1-карбоксилат



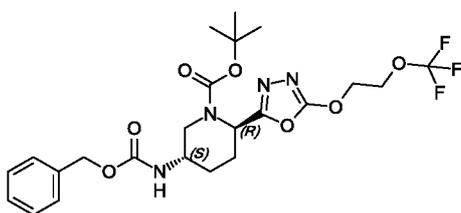
К раствору *tert*-бутил (2*R*,5*S*)-5-[[бензилокси]карбонил]амино}-2-(гидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилата (79% чистота, 10.2 г, 20.5 ммоль, Промежуточное соединение 9) в 1,4-диоксан (70 мл) добавляли раствор NaHCO₃ (2.58 г, 30.8 ммоль) в H₂O (20 мл) а затем BrCN (2.17 г, 20.5 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2.5 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O и полученный осадок отфильтровывали под вакуумом, промывая H₂O, с получением указанного в названии соединения в количественном выходе (84% чистота, 11.0 г, 22.2 ммоль) в виде порошка грязновато-белого цвета, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7.51 – 7.42 (m, 1H), 7.41 – 7.27 (m, 5H), 7.05 – 6.95 (m, 2H), 5.30 (s, 1H), 5.09 – 4.97 (m, 2H), 4.11 – 3.98 (m, 1H), 2.86 – 2.76 (m, 1H), 2.29 – 2.14 (m, 1H), 1.95 – 1.79 (m, 2H), 1.65 – 1.53 (m, 1H), 1.44 – 1.30 (m, 10H), *M/Z*: 318 [M-Вос+H]⁺, ES⁺, RT = 0.86 (S2).

Стадия 6.b: *tert*-бутил (2*R*,5*S*)-5-[[бензилокси]карбонил]амино}-2-(5-бром-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору *трет-бутил* (2*R*,5*S*)-2-(5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[бензилокси]карбонил]амино}пиперидин-1-карбоксилата (84% чистота, 11.0 г, 22.2 ммоль) и CuBr (3 экв., 9.54 г, 66.5 ммоль) в безводном ACN (400 мл) добавляли *трет-бутил* нитрит (90% чистота, 17.6 мл, 133.0 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Следующие части CuBr (1.5 экв., 4.77 г, 33.3 ммоль) и *трет-бутил* нитрит (90% чистота, 8.79 мл, 66.5 ммоль) добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 19 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (250 мл) и промывали сегнетовой солью (2 × 200 мл) и H₂O (3 × 200 мл). Органические экстракты сушили над Na₂SO₄, концентрировали *под вакуумом*, и очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в названии соединения (2.02 г, 4.03 ммоль, 18% выход) в виде твердого вещества бежевого цвета, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7.52 (d, *J* = 6.2 Гц, 1H), 7.41 – 7.28 (m, 5H), 5.57 – 5.41 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.08 – 3.91 (m, 1H), 3.65 – 3.53 (m, 1H), 2.96 – 2.84 (m, 1H), 2.33 – 2.23 (m, 1H), 1.99 – 1.90 (m, 1H), 1.88 – 1.72 (m, 1H), 1.65 – 1.57 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), *M/Z*: 383 [M-Вос+H]⁺, ESI⁺, RT = 1.09 (S2).

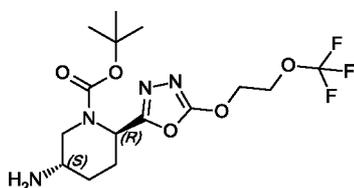
Стадия 6.с: *трет-бутил* (2*R*,5*S*)-5-[[бензилокси]карбонил]амино}-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат



К раствору 2-(трифторметокси)этан-1-ола (13% в THF/толуол, 4.50 г, 4.43 ммоль) в безводном THF (15 мл) при 0 °C добавляли NaNH (60%, 322 мг, 8.06 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение 10 мин. *Трет-бутил* (2*R*,5*S*)-5-[[бензилокси]карбонил]амино}-2-(5-бром-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (2.02 г, 4.03 ммоль) в безводном THF (10 мл) добавляли и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл). Объединенные органические

экстракты сушили над MgSO_4 , концентрировали *под вакуумом*, и очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в названии соединения (85% чистота, 1.60 г, 2.56 ммоль, 64% выход) в виде масла желтого цвета, ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.50 (d, $J = 6.1$ Гц, 1H), 7.43 – 7.26 (m, 5H), 5.46 – 5.29 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.80 – 4.58 (m, 2H), 4.57 – 4.41 (m, 2H), 4.43 – 4.26 (m, 1H), 3.73 – 3.51 (m, 1H), 2.96 – 2.80 (m, 1H), 2.32 – 2.16 (m, 1H), 1.96 – 1.73 (m, 2H), 1.69 – 1.49 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), M/Z : 531 $[\text{M}-\text{Вос}+\text{H}]^+$, ESI^+ , $\text{RT} = 3.83$ (S4).

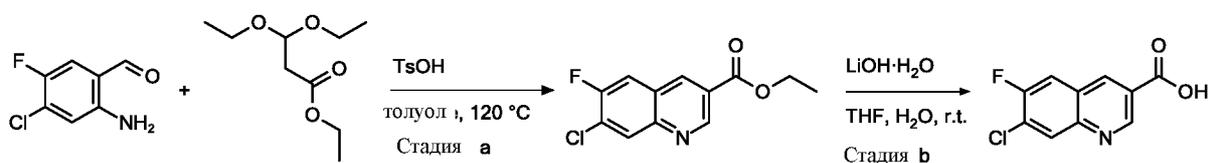
Промежуточное соединение 10 (стадия 6.d): трет-бутил (2R,5S)-5-амино-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат



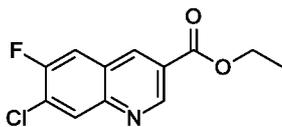
Промежуточное соединение 10

К раствору *трет-бутил* (2R,5S)-5-{[(бензилокси)карбонил]амино}-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилата (85% чистота, 1.60 г, 2.56 ммоль) в EtOH (45 мл) в атмосфере N_2 добавляли Pd/C (10%, 3.27 г, 3.08 ммоль) и полученную смесь перемешивали в атмосфере H_2 при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали *под вакуумом* с получением указанного в названии соединения (49% чистота, 843 мг, 1.04 ммоль, 41% выход) в виде масла светло-коричневого цвета, ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.39 – 5.26 (m, 1H), 4.76 – 4.64 (m, 2H), 4.54 – 4.42 (m, 2H), 4.43 – 4.25 (m, 1H), 3.74 – 3.60 (m, 1H), 3.20 – 2.91 (m, 3H), 2.30 – 2.09 (m, 1H), 1.93 – 1.78 (m, 1H), 1.75 – 1.59 (m, 1H), 1.53 – 1.25 (m, 11H), M/Z : 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ESI^+ , $\text{RT} = 1.76$ (S4).

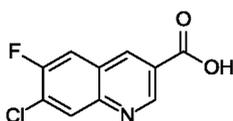
Схема пути 7



Промежуточное соединение 11

Стадия 7.а: этил 7-хлор-6-фторхинолин-3-карбоксилат

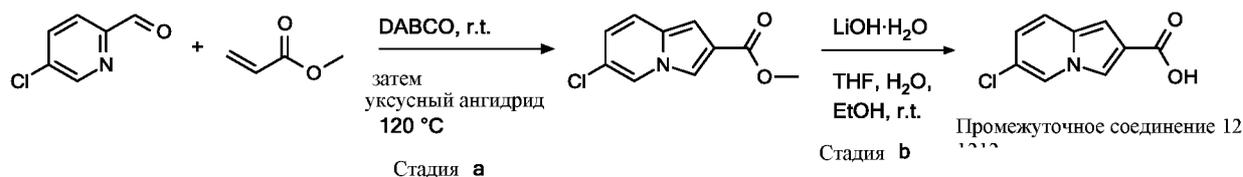
К раствору 2-амино-4-хлор-5-фторбензальдегида (270 мг, 1.56 ммоль) и этил 3,3-диэтоксипропаноат (740 мг, 3.89 ммоль) в толуол (3 мл) добавляли TsOH (27 мг, 0.156 ммоль) и смесь перемешивали при 120 °С в запаянной пробирке в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *под вакуумом*. Осадок растворяли в EtOAc (10 мл), промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10ml) и H₂O (10 мл), сушили над MgSO₄, и концентрировали *под вакуумом*. Осадок суспендировали в ТВМЕ/гептан (1:1) и полученный осадок отфильтровывали под вакуумом и сушили *под вакуумом* с получением указанного в названии соединения (230 мг, 0.907 ммоль, 58% выход) в виде порошка грязновато-белого цвета, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9.31 (d, *J* = 2.0 Гц, 1H), 9.02 (d, *J* = 2.0 Гц, 1H), 8.39 (d, *J* = 7.2 Гц, 1H), 8.28 (d, *J* = 9.7 Гц, 1H), 4.42 (q, *J* = 7.1 Гц, 2H), 1.39 (t, *J* = 7.1 Гц, 3H), *M/Z*: 252, 254 [M+H]⁺, ESI⁺, RT = 1.00 (S2).

Промежуточное соединение 11 (стадия 7.б): 7-хлор-6-фторхинолин-3-карбоновая кислота

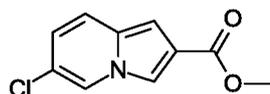
Промежуточное соединение 11

К раствору этил 7-хлор-6-фторхинолин-3-карбоксилата (230 мг, 0.907 ммоль) в THF (2.5 мл) и H₂O (2.5 мл) добавляли LiOH·H₂O (46 мг, 1.09 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь концентрировали *под вакуумом* для удаления THF, и водный раствор подкисляли до ~ pH 3 с использованием 1 М водного раствора HCl. Полученный осадок собирали посредством вакуумной фильтрации и сушили *под вакуумом* с получением указанного в названии соединения (119 мг, 0.506 ммоль, 56% выход) в виде порошка бледно-желтого цвета, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9.32 (d, *J* = 2.0 Гц, 1H), 9.01 (d, *J* = 2.0 Гц, 1H), 8.39 (d, *J* = 7.2 Гц, 1H), 8.28 (d, *J* = 9.7 Гц, 1H), *M/Z*: 224, 226 [M-H]⁻, ESI⁻, RT = 0.74 (S2).

Схема пути 8

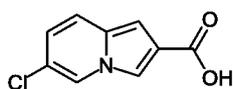


Стадия 8.а: метил 6-хлориндолизин-2-карбоксилат



DABCO (190 мг, 1.70 ммоль) добавляли к раствору 5-хлорпиридин-2-карбальдегида (2.0 г, 14.1 ммоль) и метил прог-2-еноате (5.0 мл, 55.5 ммоль) в атмосфере N₂ и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали *под вакуумом*, подвергали азеотропной перегонке толуолом. Осадок растворяли в уксусном ангидриде (7.0 мл, 74.1 ммоль) и перемешивали при 120 °С в течение 6 ч. Реакцию концентрировали *под вакуумом* и очищали посредством хроматографии на силикагеле (10-100% EtOAc в изогексане) с получением указанного в названии соединения (620 мг, 2.93 ммоль, 21% выход) в виде вязкого масла желтого цвета, ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.57 (dd, *J* = 1.7, 0.9 Гц, 1H), 8.08 (d, *J* = 1.1 Гц, 1H), 7.53 (d, *J* = 9.6 Гц, 1H), 6.92 – 6.73 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), *M/Z*: 210, 212 [M+H]⁺, ESI⁺, RT = 0.92 (S2).

Промежуточное соединение 12 (стадия 8.б): 6-хлориндолизин-2-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 12

Смесь метил 6-хлориндолизин-2-карбоксилата (0.62 г, 2.96 ммоль) и LiOH·H₂O (0.25 г, 5.92 ммоль) в EtOH (2 мл):THF (2 мл):H₂O (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли с H₂O (10 мл) и EtOAc (10 мл) и водный слой подкисляли с использованием 1 М водного раствора HCl. Водный раствор экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, и концентрировали *под вакуумом* с получением указанного в названии соединения (380 мг, 1.90 ммоль, 64% выход) в виде твердого вещества белого цвета, ¹H ЯМР(500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12.44 (s, 1H), 8.56 (dt, *J* = 1.8, 0.9 Гц, 1H), 8.01 (d, *J* = 1.0 Гц, 1H), 7.51 (d, *J* = 9.6 Гц, 1H), 6.99 – 6.63 (m, 2H), *M/Z*: 196, 198 [M+H]⁺, ESI⁺, RT = 0.74 (S2).

Иллюстративное промежуточное соединение в **Таблице 2** синтезировали согласно общему пути 8 как показано для **Промежуточного соединения 12** с использованием соответствующих исходных веществ.

Таблица 2

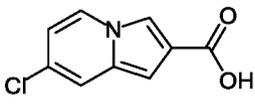
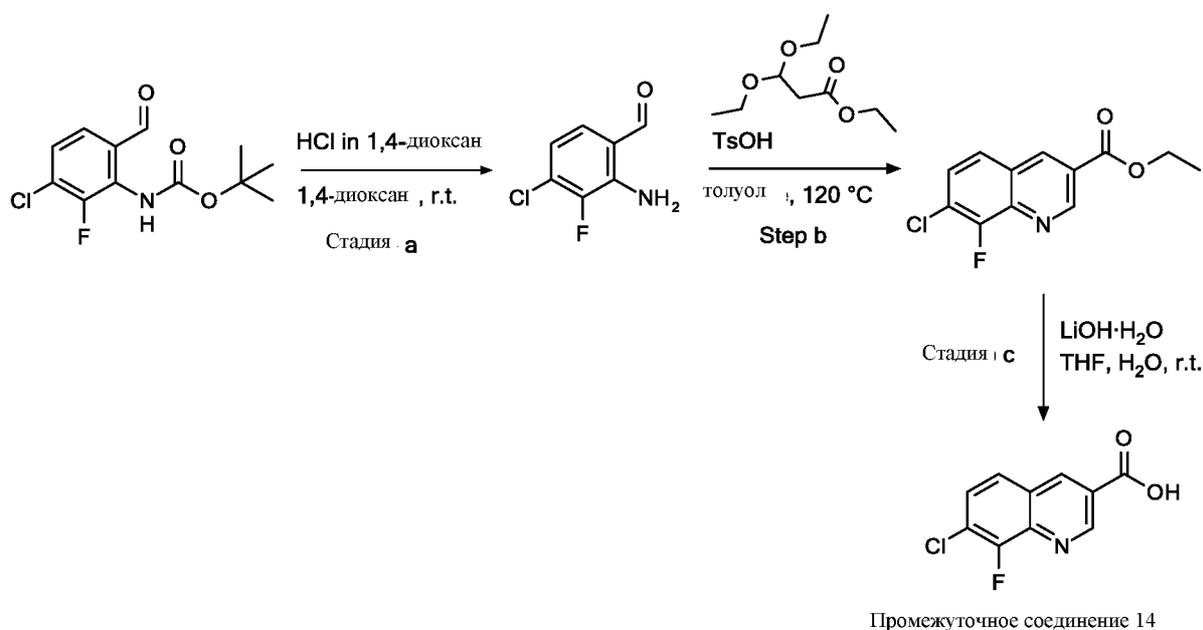
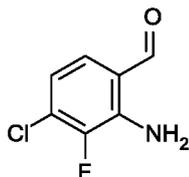
Промежуточное соединение	Структура	Название	Исходное вещество	LCMS данные	¹ H ЯМР
13		7-хлориндолин-2-карбоновая кислота	4-хлорпиридин-2-карбальдегид	<i>M/Z</i> : 196, 198 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 0.74 (S2).	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.44 (s, 1H), 8.43 – 8.19 (m, 1H), 8.14 – 7.97 (m, 1H), 7.78 – 7.43 (m, 1H), 6.88 – 6.56 (m, 2H).

Схема пути 9

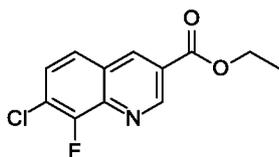


Стадия 9.а: 2-амино-4-хлор-3-фтор-бензальдегид



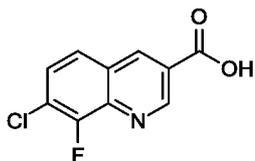
Трет-бутил N-(3-хлор-2-фтор-6-формил-фенил)карбамат (1.23 г, 4.45 ммоль) добавляли к раствору 4 М HCl в 1,4-диоксан (4.5 мл, 18.0 ммоль) в безводном 1,4-диоксан (10 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали *под вакуумом* и очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-20% EtOAc в гептане) с получением указанного в названии соединения (326 мг, 1.78 ммоль, 40% выход), ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9.87 (d, $J = 2.0$ Гц, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.5, 1.6$ Гц, 1H), 7.24 (s, 2H), 6.84 – 6.77 (m, 1H), M/Z : 174, 176 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ESI+, RT = 0.78 (S2).

Стадия 9.b: этил 7-хлор-8-фтор-хинолин-3-карбоксилат



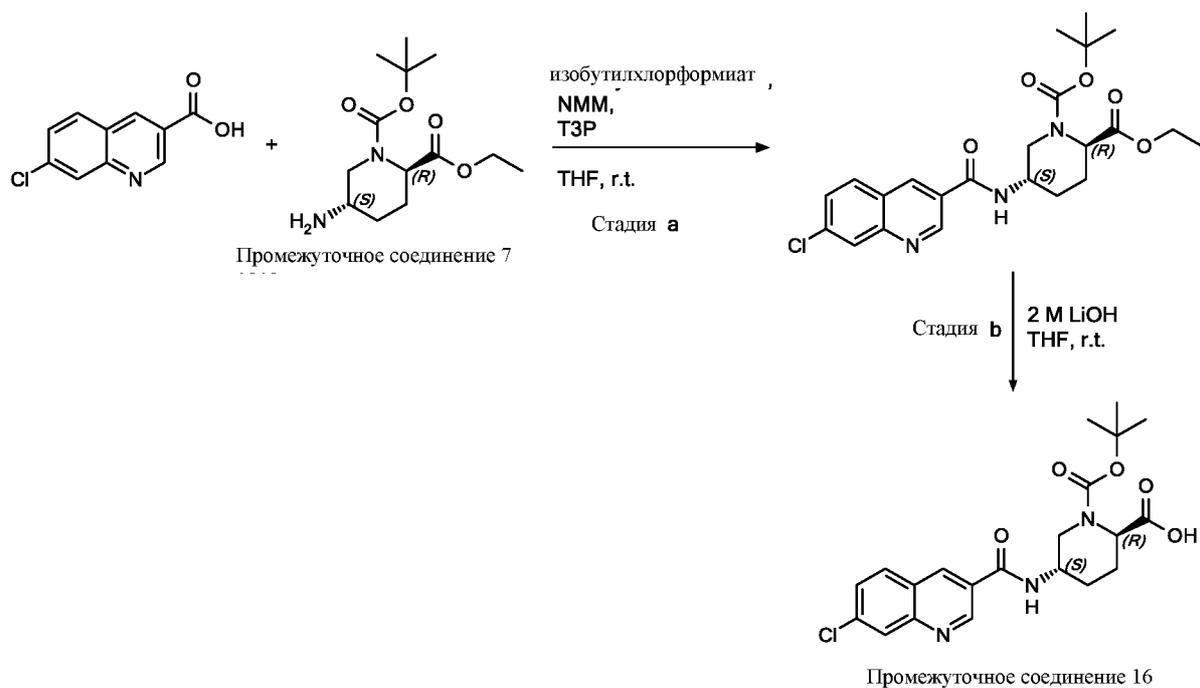
К смеси 2-амино-4-хлор-3-фтор-бензальдегида (326 мг, 1.78 ммоль) и этил 3,3-диэтоксипропаноата (850 мг, 4.47 ммоль) в толуоле (4 мл) добавляли TsOH (31 мг, 0.180 ммоль) и смесь перемешивали при 120 °С в запаянной пробирке в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *под вакуумом*. Осадок растворяли в EtOAc (30 мл), и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл) и H₂O (10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *под вакуумом*. Осадок растирали с использованием ACN с получением указанного в названии соединения (249 мг, 0.982 ммоль, 55% выход) в виде грязновато-белого порошка, ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9.40 (d, $J = 2.0$ Гц, 1H), 9.23 – 9.09 (m, 1H), 8.15 (dd, $J = 8.9, 1.4$ Гц, 1H), 7.90 (dd, $J = 8.9, 6.8$ Гц, 1H), 4.45 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.40 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H), M/Z : 254, 256 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ESI+, RT = 3.37 (S4).

Промежуточное соединение 14 (стадия 9.c): 7-хлор-8-фтор-хинолин-3-карбоновая кислота

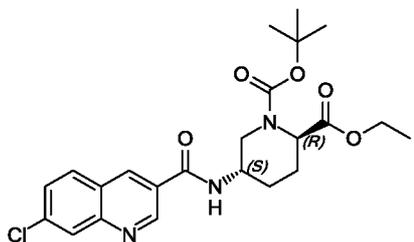


Промежуточное соединение 14

К раствору этил 7-хлор-8-фтор-хинолин-3-карбоксилата (249 мг, 0.982 ммоль) в THF (3 мл) и H₂O (3 мл) добавляли LiOH·H₂O (49 мг, 1.18 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали *под вакуумом* и повторно растворяли в H₂O (10 мл). Водный раствор подкисляли до pH 2-3 с использованием 4 М водного раствора HCl и экстрагировали EtOAc (2 × 50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *под вакуумом* с получением указанного в названии соединения (206 мг, 0.904 ммоль, 92% выход) в виде грязновато-белого порошка, ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13.81 (s, 1H), 9.39 (d, *J* = 2.0 Гц, 1H), 9.15 – 9.08 (m, 1H), 8.12 (dd, *J* = 9.0, 1.4 Гц, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.9, 6.8 Гц, 1H), *M/Z*: 226, 228 [M+H]⁺, ESI⁺, RT = 2.40 (S4).



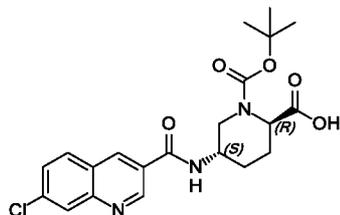
Стадия 10.а: 1-*tert*-бутил 2-этил (2*R*,5*S*)-5-(7-хлорхинолин-3-амидо)пиперидин-1,2-дикарбоксилат



К раствору 7-хлорхинолин-3-карбоновой кислоты (3.39 г, 16.3 ммоль) в безводном THF (90 мл) при 0 °С добавляли NMM (1.9 мл, 17.2 ммоль), а затем изобутилхлорформат (2.1 мл, 16.3 ммоль) по каплям и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 25 мин. Раствор 1-*tert*-бутил 2-этил (2*R*,5*S*)-5-аминопиперидин-1,2-дикарбоксилат (4.45 г, 16.3 ммоль, Промежуточное соединение 7) в безводном THF (90 мл) добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. ТЗР (50% в EtOAc, 2.4 мл, 4.08 ммоль) добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с H₂O (100 мл) и EtOAc (100 мл), и органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (100 мл), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали *под вакуумом* с получением указанного в названии соединения (92% чистота, 8.09 г, 16.1 ммоль, 99% выход) в виде вязкого геля желтого цвета, ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.9 Гц, 2H), 7.74 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Гц, 1H), 4.83 – 4.55 (m, 1H), 4.24 – 4.08 (m, 2H), 3.15

(dd, $J = 6.4, 5.3$ Гц, 1H), 2.26 (s, 1H), 1.95 (s, 1H), 1.83 – 1.73 (m, 1H), 1.60 (tt, $J = 13.3, 6.7$ Гц, 1H), 1.39 – 1.24 (m, 11H), 1.18 (q, $J = 7.1$ Гц, 3H), M/Z : 462, 464 $[M+H]^+$, ESI⁺, RT = 0.98 (S2).

Промежуточное соединение 16 (стадия 10.b): (2R,5S)-1-[(*трет-бутокси*)карбонил]-5-(7-хлорхинолин-3-амидо)пиперидин-2-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 16

К раствору 1-*трет-бутил* 2-этил (2R,5S)-5-(7-хлорхинолин-3-амидо)пиперидин-1,2-дикарбоксилата (92% чистота, 8.09 г, 16.1 ммоль) в THF (120 мл) добавляли 2 М водный LiOH (16 мл, 32.2 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Еще 2 М водный LiOH (16 мл, 32.2 ммоль) добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Еще 2 М водный раствор LiOH (16 мл, 32.2 ммоль) добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь гасили с использованием 2 М водного раствора KHSO₄ (32 мл, 64.4 ммоль) и H₂O (50 мл), перед перемешиванием при комнатной температуре в течение 10 мин и затем концентрированием *под вакуумом*. EtOAc (100 мл) добавляли и органический слой отделяли, промывали H₂O, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *под вакуумом*. Осадок растворяли в TBME (75 мл) и полученную суспензию фильтровали, промывая TBME, затем сушили *под вакуумом* с получением указанного в названии соединения (4.19 г, 9.66 ммоль, 60% выход) в виде порошка белого цвета, ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12.86 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.73 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Гц, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.02 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.15 (d, $J = 13.6$ Гц, 1H), 2.23 (s, 1H), 1.93 (d, $J = 26.7$ Гц, 1H), 1.76 (d, $J = 13.1$ Гц, 1H), 1.65 (s, 1H), 1.30 (d, $J = 51.9$ Гц, 9H), M/Z : 434, 436 $[M+H]^+$, ESI⁺, RT = 0.82 (S2).

Промежуточное соединение в **Таблице 3** синтезировали согласно общему пути 10 как показано для **Промежуточного соединения 16** с использованием соответствующих промежуточных соединений.

Таблица 3

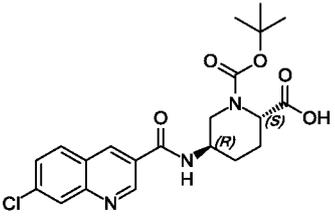
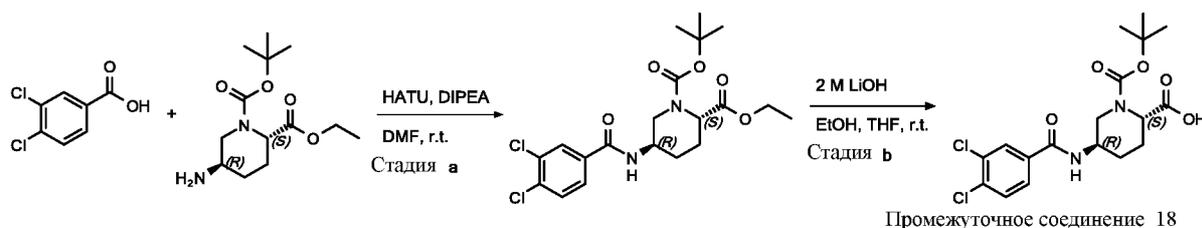
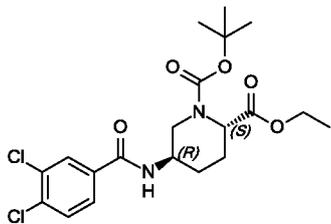
Промежуточное соединение	Структура	Название	Промежуточные соединения	LCMS данные	¹ H ЯМР данные
17		(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-1- <i>tert</i> -бутоксикарбонил-5-[[7-хлорхинолин-3-карбонил)амино]пиперидин-2-карбоновая кислота	1- <i>tert</i> -бутил 2-этил (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-аминопиперидин-1,2-дикарбоксилат и 7-хлорхинолин-3-карбоновая кислота	<i>M/Z</i> : 434, 436 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 1.13 (S5).	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.82 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.73 – 8.53 (m, 1H), 8.19 – 8.10 (m, 2H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.1 Гц, 1H), 4.74 – 4.47 (m, 1H), 4.23 – 3.89 (m, 2H), 3.20 – 3.08 (m, 1H), 2.31 – 2.18 (m, 1H), 2.01 – 1.90 (m, 1H), 1.81 – 1.72 (m, 1H), 1.71 – 1.56 (m, 1H), 1.48 – 1.11 (m, 9H).

Схема пути 11

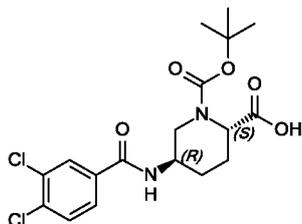


Стадия 11.а: 1-*tert*-бутил 2-этил (2*S*,5*R*)-5-(3,4-дихлорбензамидо)пиперидин-1,2-дикарбоксилат



К раствору 3,4-дихлорбензойной кислоты (0.70 г, 3.67 ммоль) в DMF (14.284 мл) при 0 °С добавляли HATU (1.68 г, 4.41 ммоль) и DIPEA (1.3 мл, 7.34 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин. 1-*трет*-бутил 2-этил (2*S*,5*R*)-5-аминопиперидин-1,2-дикарбоксилат (1.00 г, 3.67 ммоль) добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли с EtOAc (40 мл) и промывали с H₂O (3 × 20 мл). Органический слой сушили над MgSO₄, концентрировали *под вакуумом* и очищали посредством хроматографии на силикагеле (10-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в названии соединения (1.58 г, 3.50 ммоль, 95% выход) в виде масла желтого цвета, ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.83 (s, 1H), 7.62 – 7.47 (m, 2H), 6.44 (d, *J* = 94.0 Гц, 1H), 4.86 (d, *J* = 79.2 Гц, 1H), 4.32 – 4.17 (m, 3H), 4.15 – 4.00 (m, 1H), 3.38 – 3.20 (m, 1H), 2.27 – 1.84 (m, 3H), 1.61 (s, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Гц, 3H), *M/Z*: 467, 469, 471 [M+Na]⁺, ESI⁺, RT = 1.06 (S2).

Промежуточное соединение 18 (стадия 11.b): (2*S*,5*R*)-1-*трет*-бутоксикарбонил-5-[(3,4-дихлорбензоил)амино]пиперидин-2-карбоновая кислота

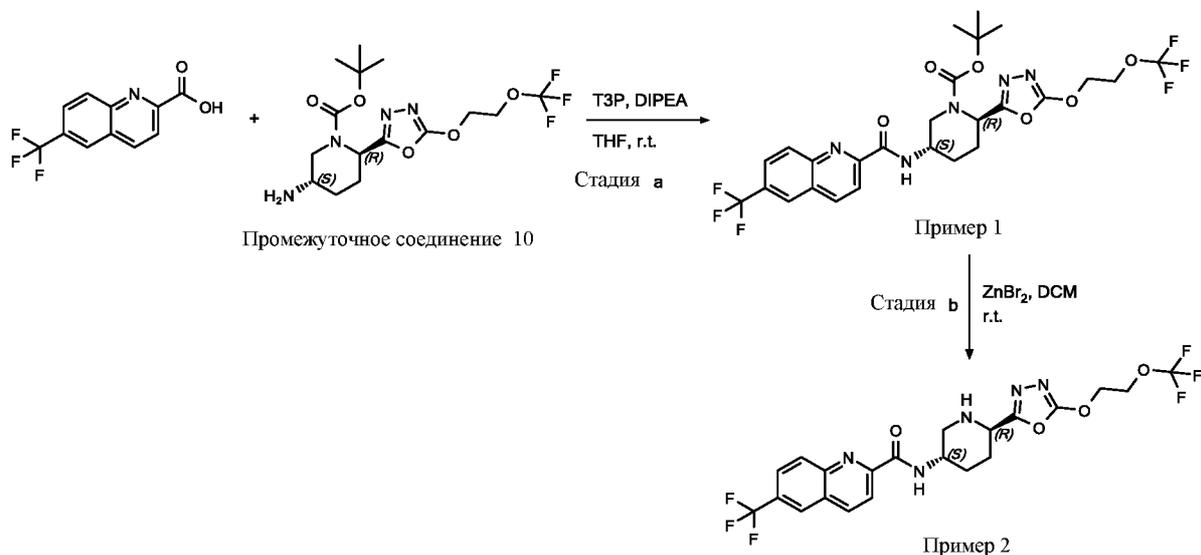


Промежуточное соединение 18

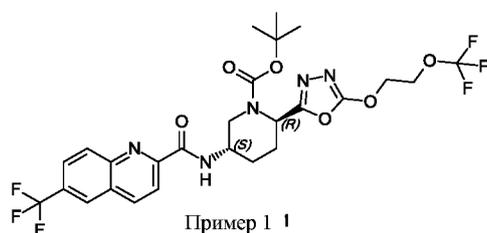
К раствору 1-*трет*-бутил 2-этил (2*S*,5*R*)-5-(3,4-дихлорбензамидо)пиперидин-1,2-дикарбоксилата (1.58 г, 3.50 ммоль) в EtOH (10 мл) и THF (10 мл) добавляли 2 М LiOH (1.8 мл, 3.50 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь подкисляли до pH 2 с использованием 1 М водного раствора HCl и экстрагировали EtOAc (2 × 50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄ и концентрировали *под вакуумом* с получением указанного в названии соединения (92% чистота, 1.55 г, 3.42 ммоль, 97% выход) в виде твердого вещества белого цвета, ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.39 – 7.65 (m, 2H), 7.67 – 7.40 (m, 2H), 6.76 – 6.35 (m, 1H), 5.08 – 4.76 (m, 1H), 4.36 – 4.22 (m, 1H), 4.12 – 4.01 (m, 1H), 3.38 – 3.19 (m, 1H), 2.25 – 2.09 (m,

2H), 1.94 (ddq, $J = 14.3, 10.2, 5.1, 3.9$ Гц, 1H), 1.69 (s, 1H), 1.45 (s, 9H), M/Z : 439, 441, 443 $[M+Na]^+$, ESI^+ , $RT = 0.90$ (S2).

Схема пути 12



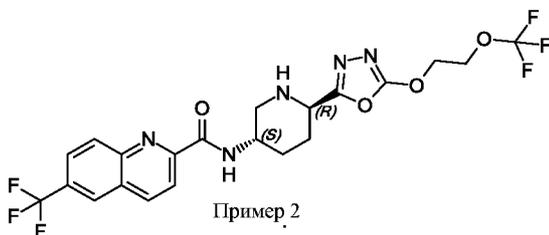
Пример 1 (стадия 12.а): трет-бутил (2R,5S)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-[6-(трифторметил)хинолин-2-амидо]пиперидин-1-карбоксилат



К раствору 6-(трифторметил)хинолин-2-карбоновой кислоты (47 мг, 0.194 ммоль) в THF (0.5 мл) добавляли T3P (50% в EtOAc, 0.14 мл, 0.233 ммоль) и DIPEA (41 мкл, 0.233 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Трет-бутил (2R,5S)-5-амино-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат (49% чистота, 120 мг, 0.148 ммоль, Промежуточное соединение 10) в THF (1.5 мл) добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO_3 (2 мл) и экстрагировали DCM (2×5 мл). Объединенные органические экстракты сушили с применением разделителя фаз и концентрировали *под вакуумом* с получением указанного в названии соединения, что было принято как количественный выход (67% чистота, 179

мг, 0.194 ммоль), в виде смолы оранжевого цвета. Вещество применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки.

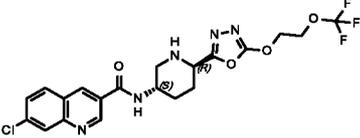
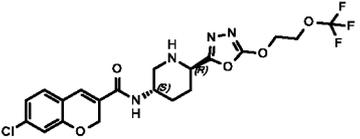
Пример 2 (Стадия 12.b): *N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]-6-(трифторметил)хинолин-2-карбоксамид

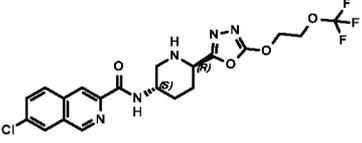
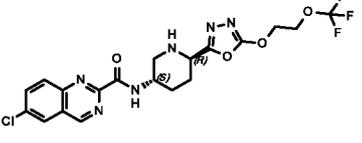


К раствору *трет*-бутил (2*R*,5*S*)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-[6-(трифторметил)хинолин-2-амидо]пиперидин-1-карбоксилата (67% чистота, 179 мг, 0.194 ммоль, Пример 1) в DCM (5 мл) добавляли ZnBr₂ (131 мг, 0.580 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Следующую часть ZnBr₂ добавляли и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (2 мл) и экстрагировали DCM:IPA (4:1, 2 × 2 мл). Объединенные органические экстракты сушили с применением разделителя фаз, концентрировали *под вакуумом*, и очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане, а затем 0-20% MeOH в EtOAc). Осадок очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Способ 6) с получением указанного в названии соединения (15.3 мг, 0.0286 ммоль, 15% выход) в виде порошка белого цвета, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.80 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 8.9 Гц, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.5 Гц, 1H), 8.13 (dd, *J* = 9.0, 2.1 Гц, 1H), 4.74 – 4.66 (m, 2H), 4.53 – 4.45 (m, 2H), 4.05 – 3.92 (m, 1H), 3.91 – 3.82 (m, 1H), 3.15 – 3.06 (m, 1H), 2.97 – 2.86 (m, 1H), 2.77 – 2.65 (m, 1H), 2.09 – 1.98 (m, 2H), 1.87 – 1.67 (m, 2H), *M/Z*: 520 [M+H]⁺, ESI⁺, RT = 2.46 (S4).

Иллюстративные соединения в **Таблице 4** синтезировали согласно общему пути 12, как показано для **Примера 2**, с использованием соответствующих промежуточных соединений. Соответствующие промежуточные соединения с защитной группой *вос* пронумерованных примеров также представляют собой примеры согласно настоящему изобретению.

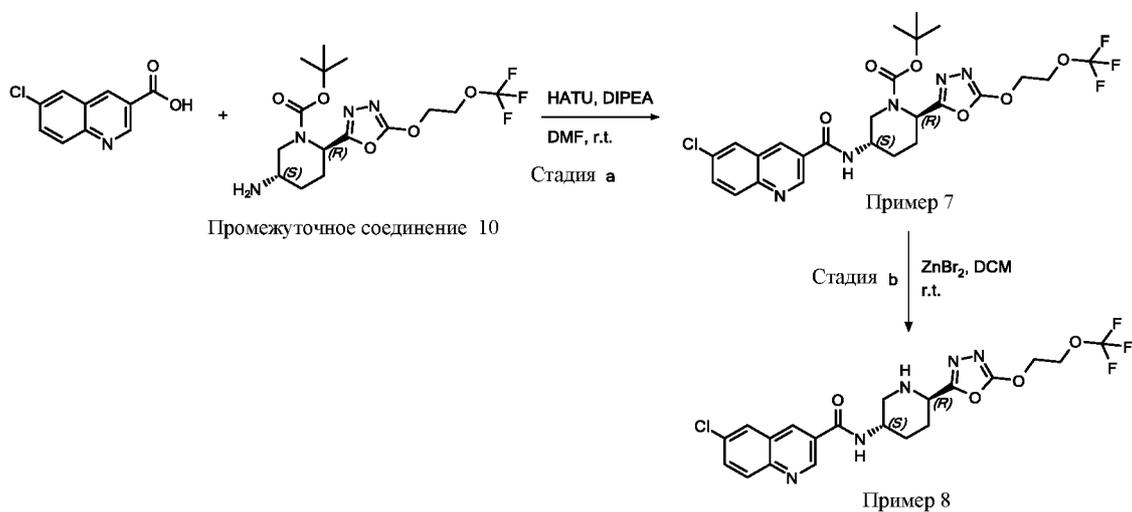
Таблица 4

Пример	Структура	Название	Промежуточные соединения	LCMS данные	¹ H ЯМР
3		7-хлор- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-{5-[2-(трифторметокси)этоксид]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]хинолин-3-карбоксамид	<i>трет</i> -бутил (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-амино-2-{5-[2-(трифторметокси)этоксид]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение 10) и 7-хлорхинолин-3-карбоновая кислота	<i>M/Z</i> : 486, 488 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 1.98 (S4).	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.30 (d, <i>J</i> = 2.2 Гц, 1H), 8.86 (d, <i>J</i> = 2.1 Гц, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> = 7.7 Гц, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 9.0 Гц, 2H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.2 Гц, 1H), 4.75 – 4.65 (m, 2H), 4.53 – 4.45 (m, 2H), 4.00 – 3.86 (m, 1H), 3.86 – 3.77 (m, 1H), 3.20 – 3.10 (m, 1H), 2.91 – 2.81 (m, 1H), 2.63 – 2.53 (m, 1H), 2.12 – 1.99 (m, 2H), 1.80 – 1.53 (m, 2H).
4		7-хлор- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-{5-[2-(трифторметокси)этоксид]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-2-ил]-2H-	<i>трет</i> -бутил (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-амино-2-{5-[2-(трифторметокси)этоксид]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат	<i>M/Z</i> : 489, 491 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.29 (S4).	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.03 (d, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 7.02 (dd, <i>J</i> = 8.1, 2.1 Гц, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 1.8 Гц, 1H), 4.93 (d, <i>J</i> = 1.4 Гц, 2H), 4.74 – 4.63 (m, 2H),

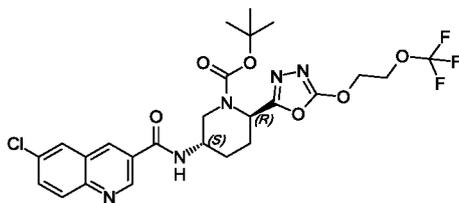
		хромен-3-карбоксамид	(Промежуточное соединение 10) и 7-хлор-2 <i>H</i> -хромен-3-карбоновая кислота		4.51 – 4.42 (m, 2H), 3.81 – 3.66 (m, 2H), 3.08 – 2.96 (m, 1H), 2.85 – 2.76 (m, 1H), 2.47 – 2.37 (m, 1H), 2.05 – 1.88 (m, 2H), 1.75 – 1.59 (m, 1H), 1.60 – 1.46 (m, 1H).
5		7-хлор- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-{5-[2-(трифторметоксид)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]изохинолин-3-карбоксамид	<i>трет</i> -бутил (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-амино-2-{5-[2-(трифторметоксид)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение 10) и 7-хлоризохинолин-3-карбоновая кислота	<i>M/Z</i> : 486, 488 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , <i>RT</i> = 2.22 (S4).	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.38 (s, 1H), 8.71 (d, <i>J</i> = 8.6 Гц, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 2.1 Гц, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 9.0 Гц, 1H), 7.91 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.1 Гц, 1H), 4.73 – 4.66 (m, 2H), 4.52 – 4.44 (m, 2H), 4.05 – 3.91 (m, 1H), 3.90 – 3.80 (m, 1H), 3.13 – 3.02 (m, 1H), 2.95 – 2.84 (m, 1H), 2.73 – 2.61 (m, 1H), 2.07 – 1.94 (m, 2H), 1.82 – 1.65 (m, 2H).
6		6-хлор- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-{5-[2-(трифторметоксид)этокси]-2-амино-2-{5-[2-(трифторметоксид)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат	<i>трет</i> -бутил (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-амино-2-{5-[2-(трифторметоксид)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат	<i>M/Z</i> : 487, 489 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , <i>RT</i> = 2.22 (S4).	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.73 (d, <i>J</i> = 0.7 Гц, 1H), 8.84 (d,

		етокси)эток си]-1,3,4- оксадиазол -2- ил}пипери дин-3- ил]хиназол ин-2- карбоксам ид	(трифтормето си)этокси]- 1,3,4- оксадиазол-2- ил}пипериди н-1- карбоксилат (Промежуточ ное соединение 10) и 6- хлорхиназоли н-2- карбоновая кислота	= 2.81 (S6).	$J = 8.4$ Гц, 1H), 8.43 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 8.21 (d, $J = 9.0$ Гц, 1H), 8.15 (dd, $J = 9.0$, 2.4 Гц, 1H), 4.73 – 4.66 (m, 2H), 4.52 – 4.45 (m, 2H), 4.02 – 3.90 (m, 1H), 3.88 – 3.80 (m, 1H), 3.15 – 3.04 (m, 1H), 2.94 – 2.85 (m, 1H), 2.71 – 2.60 (m, 1H), 2.09 – 1.95 (m, 2H), 1.81 – 1.66 (m, 2H).
--	--	---	---	-----------------	---

Схема пути 13



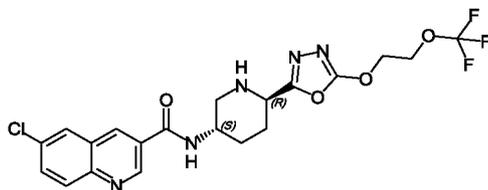
Пример 7 (стадия 13.a): трет-бутил (2R,5S)-5-(6-хлорхинолин-3-амидо)-2-{5-[2-(трифторметокси)этоксид]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат



Пример 7

К раствору 6-хлорхинолин-3-карбоновой кислоты (63 мг, 0.303 ммоль) в безводном DMF (3 мл) добавляли NATU (138 мг, 0.364 ммоль), а затем DIPEA (106 мкл, 0.607 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. *Трет-бутил (2R,5S)-5-амино-2-{5-[2-(трифторметокси)этоксид]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат* (120 мг, 0.303 ммоль, Промежуточное соединение 10) добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 19 ч. Следующую часть NATU (35 мг, 0.091 ммоль) добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (10 мл) и 1 М водным раствором HCl (10 мл). Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным NaHCO₃ (10 мл) и соевым раствором (10 мл), сушили над MgSO₄, и концентрировали *под вакуумом*. Осадок очищали посредством хроматографии на силикагеле (20-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в названии соединения (94% чистота, 100 мг, 0.160 ммоль, 53% выход) в виде порошка грязновато-белого цвета, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9.28 – 9.20 (m, 1H), 8.82 – 8.75 (m, 1H), 8.68 (d, *J* = 6.2 Гц, 1H), 8.29 – 8.21 (m, 1H), 8.15 – 8.08 (m, 1H), 7.87 (dd, *J* = 9.0, 2.4 Гц, 1H), 5.50 – 5.38 (m, 1H), 4.75 – 4.62 (m, 2H), 4.55 – 4.42 (m, 2H), 4.26 – 4.13 (m, 1H), 4.12 – 4.05 (m, 1H), 3.03 (dd, *J* = 14.0, 2.4 Гц, 1H), 2.07 – 1.89 (m, 3H), 1.86 – 1.76 (m, 1H), 1.23 (s, 9H), *M/Z*: 486, 488 [M-Вос+H]⁺, ESI⁺, RT = 1.01 (S2).

Пример 8 (стадия 13.b): 6-хлор-N-[(3S,6R)-6-{5-[2-(трифторметокси)этоксид]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]хинолин-3-карбоксамид



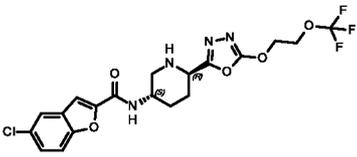
Пример 8

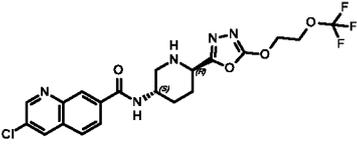
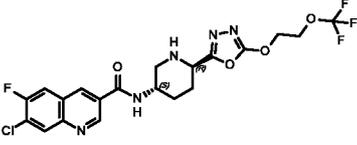
К раствору *трет-бутил (2R,5S)-5-(6-хлорхинолин-3-амидо)-2-{5-[2-(трифторметокси)этоксид]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилата* (94% чистота, 98 мг, 0.157 ммоль, Пример 7) в DCM (4 мл) добавляли ZnBr₂ (106 мг, 0.472 ммоль) и смесь перемешивали в атмосфере N₂ при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли с H₂O (3 мл) и экстрагировали DCM/IPA (9:1, 3 × 3 мл).

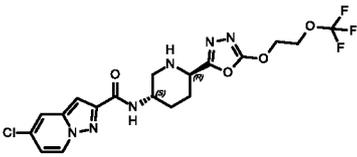
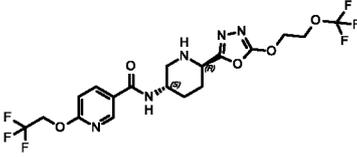
Объединенные органические фазы сушили с применением разделителя фаз, концентрировали *под вакуумом* и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Способ 2). Фракции, содержащие продукт, объединяли, подщелачивали pH 9 с использованием насыщенного раствора NaHCO₃, и экстрагировали EtOAc (3 × 25 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *под вакуумом* с получением указанного в названии соединения (17 мг, 0.0347 ммоль, 22% выход) в виде порошка белого цвета, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9.27 (d, *J* = 2.2 Гц, 1H), 8.78 (d, *J* = 2.0 Гц, 1H), 8.64 (d, *J* = 7.8 Гц, 1H), 8.24 (d, *J* = 2.4 Гц, 1H), 8.14 – 8.07 (m, 1H), 7.87 (dd, *J* = 9.0, 2.4 Гц, 1H), 4.73 – 4.64 (m, 2H), 4.52 – 4.43 (m, 2H), 3.98 – 3.87 (m, 1H), 3.85 – 3.77 (m, 1H), 3.18 – 3.10 (m, 1H), 2.90 – 2.82 (m, 1H), 2.61 – 2.53 (m, 1H), 2.10 – 1.96 (m, 2H), 1.79 – 1.55 (m, 2H), *M/Z*: 486, 488 [M+H]⁺, ESI⁺, RT = 1.98 (S4).

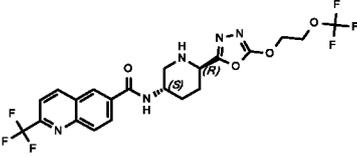
Иллюстративные соединения в **Таблице 5** синтезировали согласно общему пути 13, как показано для **Примера 8**, с использованием соответствующих промежуточных соединений. Соответствующие промежуточные соединения с защитной группой *вос* пронумерованных примеров также представляют собой примеры согласно настоящему изобретению.

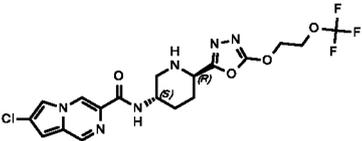
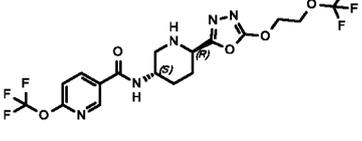
Таблица 5

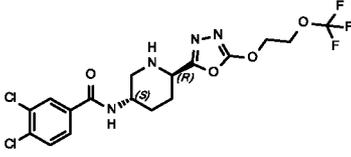
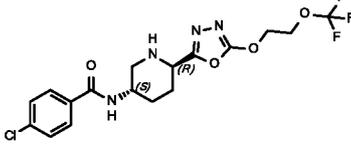
Пример	Структура	Название	Промежуточные соединения	LCMS данные	¹ H ЯМР данные
9		5-хлор- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-{5-[2-(трифторметокси)этоксид]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]-1-бензофуран-2-карбоксамид	<i>трет</i> -бутил (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-амино-2-{5-[2-(трифторметокси)этоксид]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение 10) и 5-хлор-	<i>M/Z</i> : 475, 477 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.13 (S4).	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.58 (d, <i>J</i> = 8.1 Гц, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 2.2 Гц, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.8 Гц, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 0.9 Гц, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.2 Гц, 1H), 4.73 – 4.64 (m, 2H), 4.52 – 4.43 (m, 2H), 3.94 – 3.82 (m, 1H), 3.82 – 3.73 (m, 1H),

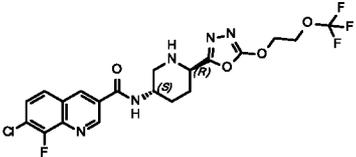
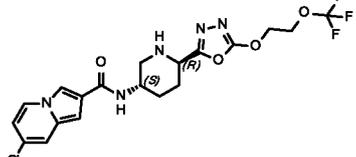
			1-бензофуран-2-карбоновая кислота		3.12 – 3.01 (m, 1H), 2.89 – 2.80 (m, 1H), 2.63 – 2.54 (m, 1H), 2.07 – 1.93 (m, 2H), 1.78 – 1.55 (m, 2H).
10		3-хлор- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]хинолин-7-карбоксамид	<i>трет</i> -бутил (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-амино-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение 10) и 3-хлорхинолин-7-карбоновая кислота	<i>M/Z</i> : 486, 488 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 1.95 (S4).	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.98 (d, <i>J</i> = 2.5 Гц, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> = 2.1 Гц, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.11 – 8.02 (m, 2H), 4.73 – 4.67 (m, 2H), 4.51 – 4.40 (m, 2H), 3.98 – 3.86 (m, 1H), 3.80 (d, <i>J</i> = 10.0 Гц, 1H), 3.13 (dd, <i>J</i> = 11.7, 3.2 Гц, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.57 (t, <i>J</i> = 10.9 Гц, 1H), 2.07 – 1.97 (m, 2H), 1.78 – 1.56 (m, 2H).
11		7-хлор-6-фтор- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]хинолин-7-карбоксамид	<i>трет</i> -бутил (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-амино-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение 11) и 3-хлорхинолин-7-карбоновая кислота	<i>M/Z</i> : 505, 506 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.06 (S4).	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.27 (d, <i>J</i> = 2.1 Гц, 1H), 8.82 (d, <i>J</i> = 2.0 Гц, 1H), 8.67 (d, <i>J</i> = 7.7 Гц, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 7.2 Гц, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 9.6 Гц, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 8.02 (s, 1H), 4.73 – 4.67 (m, 2H), 4.51 – 4.40 (m, 2H), 3.98 – 3.86 (m, 1H), 3.80 (d, <i>J</i> = 10.0 Гц, 1H), 3.13 (dd, <i>J</i> = 11.7, 3.2 Гц, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.57 (t, <i>J</i> = 10.9 Гц, 1H), 2.07 – 1.97 (m, 2H), 1.78 – 1.56 (m, 2H).

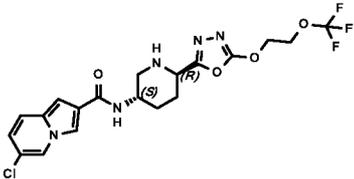
		ил}пиперидин-3-ил}хинолин-3-карбоксамид	н-1-карбоксилат (Промежуточное соединение 10) и 7-хлор-6-фторхинолин-3-карбоновая кислота (Промежуточное соединение 11)		Гц, 1H), 4.75 – 4.66 (m, 2H), 4.52 – 4.41 (m, 2H), 3.99 – 3.87 (m, 1H), 3.86 – 3.74 (m, 1H), 3.14 (d, $J = 11.9$ Гц, 1H), 2.93 – 2.82 (m, 1H), 2.56 (dd, $J = 11.1$, 5.5 Гц, 1H), 2.10 – 1.99 (m, 2H), 1.78 – 1.55 (m, 2H).
12		5-хлор- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил}пиридино[1,5-а]пиридин-2-карбоксамид	<i>трет</i> -бутил (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-амино-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение 10) и 5-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-2-карбоновая кислота	<i>M/Z</i> : 475, 477 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , <i>ESI</i> ⁺ , <i>RT</i> = 1.93 (S4).	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.73 (d, $J = 7.4$ Гц, 1H), 8.24 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 8.00 – 7.93 (m, 1H), 7.08 (dd, $J = 7.4, 2.4$ Гц, 1H), 4.73 – 4.66 (m, 2H), 4.51 – 4.46 (m, 2H), 3.95 – 3.86 (m, 1H), 3.83 – 3.76 (m, 1H), 3.09 – 3.00 (m, 1H), 2.89 – 2.81 (m, 1H), 2.64 – 2.55 (m, 1H), 2.03 – 1.91 (m, 2H), 1.77 – 1.62 (m, 2H).
13		6-(2,2,2-трифторэтокси)- <i>N</i> -	<i>трет</i> -бутил (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-амино-2-{5-	<i>M/Z</i> : 500 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , <i>ESI</i> ⁺ , <i>RT</i>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.67 (d, $J = 2.4$

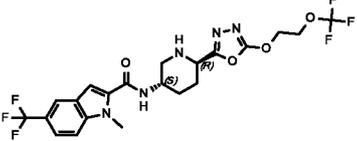
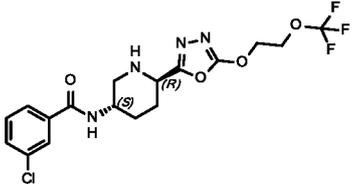
		[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6- {5-[2- (трифторметокси)этоксидиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]пиридин-3-карбоксамид	[2-(трифторметокси)этоксидиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение 10) и 6-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-3-карбоновая кислота	= 2.07 (S4).	Гц, 1H), 8.31 (d, $J = 7.7$ Гц, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Гц, 1H), 7.07 (d, $J = 8.6$ Гц, 1H), 5.07 (q, $J = 9.1$ Гц, 2H), 4.75 – 4.64 (m, 2H), 4.53 – 4.44 (m, 2H), 3.92 – 3.75 (m, 2H), 3.14 – 3.05 (m, 1H), 2.87 – 2.79 (m, 1H), 2.54 – 2.52 (m, 1H), 2.05 – 1.95 (m, 2H), 1.75 – 1.53 (m, 2H).
14		<i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-{5-[2-(трифторметокси)этоксидиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]-2-(трифторметил)хиолин-6-карбоксамид	<i>трет</i> -бутил (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-амино-2-{5-[2-(трифторметокси)этоксидиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение 10) и 2-(трифторметил)хиолин-6-карбоновая кислота	M/Z : 520 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.16 (S4).	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 8.47 (d, $J = 8.5$ Гц, 1H), 8.42 (d, $J = 1.7$ Гц, 1H), 8.31 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 8.16 (dd, $J = 8.8, 1.9$ Гц, 1H), 7.82 (d, $J = 8.5$ Гц, 1H), 6.75 (d, $J = 7.2$ Гц, 1H), 4.75 – 4.70 (m, 2H), 4.40 – 4.33 (m, 2H), 4.32 – 4.24 (m, 1H), 4.12 (dd, $J = 6.4, 4.2$ Гц, 1H), 3.41 (dd, $J = 12.1, 3.1$ Гц, 1H), 2.78

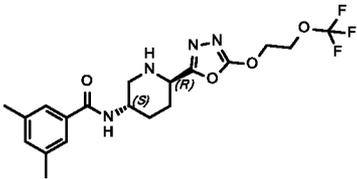
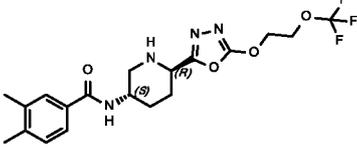
					(dd, $J = 12.1, 6.6$ Гц, 1H), 2.26 – 2.00 (m, 4H), 1.87 – 1.78 (m, 1H).
15		7-хлор- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-{5-[2-(трифторметокси)этоксидокси]этоксидокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]пирроло[1,2-а]пиазин-3-карбоксамид	<i>трет</i> -бутил (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-амино-2-{5-[2-(трифторметокси)этоксидокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение 10) и 7-хлорпирроло[1,2-а]пиазин-3-карбоновая кислота	M/Z : 475, 477 [$M+H$] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.05 (S4).	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 8.68 – 8.59 (m, 2H), 8.05 – 7.96 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.74 – 4.68 (m, 2H), 4.37 – 4.31 (m, 2H), 4.21 – 4.11 (m, 1H), 4.03 (dd, $J = 8.7, 3.2$ Гц, 1H), 3.41 (dd, $J = 12.0, 3.6$ Гц, 1H), 2.72 (dd, $J = 12.1, 8.3$ Гц, 1H), 2.24 – 2.16 (m, 2H), 2.06 – 1.92 (m, 2H), 1.74 – 1.65 (m, 1H).
16		6-(трифторметокси)- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-{5-[2-(трифторметокси)этоксидокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-	<i>трет</i> -бутил (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-амино-2-{5-[2-(трифторметокси)этоксидокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат (Промежуточное	M/Z : 486 [$M+H$] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 1.93 (S4).	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.70 (d, $J = 2.3$ Гц, 1H), 8.25 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Гц, 1H), 7.08 (d, $J = 8.5$ Гц, 1H), 6.59 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H), 4.81 – 4.63 (m, 2H), 4.45 – 4.29 (m, 2H), 4.20 (dt, $J = 6.8,$

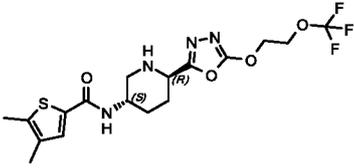
		ил]пириди н-3- карбоксам ид	ное соединение 10) и 6- (трифтормето кси)пиридин- 3-карбоновая кислота		3.6 Гц, 1H), 4.10 (t, $J = 5.2$ Гц, 1H), 3.35 (dd, $J =$ 12.0, 3.1 Гц, 1H), 2.73 (dd, $J = 12.1$, 6.4 Гц, 1H), 2.20 – 1.98 (m, 3H), 1.83 – 1.72 (m, 2H).
17		3,4- дихлор- <i>N</i> - [(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6- {5-[2- (трифторм етокси)это кси]-1,3,4- оксадиазол -2- ил}пипери дин-3- ил]бензам ид	<i>трет</i> -бутил (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5- амино-2- $\{$ 5- [2- (трифтормето кси)этокси]- 1,3,4- оксадиазол-2- ил}пипериди н-1- карбоксилат (Промежуточ ное соединение 10) и 3,4- дихлорбензой ная кислота	M/Z : 469, 471, 473 [$M+H$] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.04 (S4).	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7.88 (d, $J = 2.0$ Гц, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Гц, 1H), 7.53 (d, $J =$ 8.3 Гц, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.75 – 4.67 (m, 2H), 4.38 – 4.32 (m, 2H), 4.17 (s, 1H), 4.11 – 4.05 (m, 1H), 3.35 (dd, $J =$ 11.8, 3.2 Гц, 1H), 2.72 (dd, $J = 12.1$, 6.7 Гц, 1H), 2.22 – 1.94 (m, 3H), 1.76 (s, 1H), 1.43 (s, 1H).
18		4-хлор- <i>N</i> - [(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6- {5-[2- (трифторм етокси)это кси]-1,3,4- оксадиазол -2- ил}пипери дин-3- ил]бензам ид	<i>трет</i> -бутил (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5- амино-2- $\{$ 5- [2- (трифтормето кси)этокси]- 1,3,4- оксадиазол-2- ил}пипериди	M/Z : 435, 437 [$M+H$] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 1.92 (S4).	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7.76 – 7.71 (m, 2H), 7.45 – 7.39 (m, 2H), 6.46 (d, $J = 7.4$ Гц, 1H), 4.74 – 4.67 (m, 2H), 4.37 – 4.32 (m, 2H), 4.23 –

		дин-3-ил]бензамид	н-1-карбоксилат (Промежуточное соединение 10) и 4-хлорбензойная кислота		4.14 (m, 1H), 4.07 (dd, $J = 6.9$, 4.0 Гц, 1H), 3.37 (dd, $J = 12.1$, 3.3 Гц, 1H), 2.71 (dd, $J = 12.0$, 6.9 Гц, 1H), 2.22 – 1.95 (m, 4H), 1.78 – 1.71 (m, 1H).
19		7-хлор-8-фтор- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-{5-[2-(трифторметокси)этоксидиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]хинолин-3-карбоксамид	<i>трет</i> -бутил (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-амино-2-{5-[2-(трифторметокси)этоксидиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение 10) и 7-хлор-8-фторхинолин-3-карбоновая кислота (Промежуточное соединение 14)	M/Z : 504, 506 [$M+H$] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.02 (S4).	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.34 (d, $J = 2.0$ Гц, 1H), 9.00 – 8.87 (m, 1H), 8.70 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 8.10 – 7.97 (m, 1H), 7.85 (dd, $J = 8.8$, 6.8 Гц, 1H), 4.77 – 4.65 (m, 2H), 4.54 – 4.45 (m, 2H), 4.00 – 3.89 (m, 1H), 3.86 – 3.78 (m, 1H), 3.20 – 3.12 (m, 1H), 2.93 – 2.84 (m, 1H), 2.61 – 2.54 (m, 1H), 2.12 – 2.00 (m, 2H), 1.79 – 1.58 (m, 2H).
20		7-хлор- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-{5-[2-(трифторметокси)это	<i>трет</i> -бутил (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-амино-2-{5-[2-(трифтормето	M/Z : 474, 476 [$M+H$] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.09	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7.81 (d, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 1H),

		кси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]индолин-2-карбоксамид	кси)этоксид]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение 10) и 7-хлориндолин-2-карбоновая кислота (Промежуточное соединение 13)	(S4).	7.34 (d, $J = 1.9$ Гц, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.51 (dd, $J = 7.4, 2.1$ Гц, 1H), 6.30 (d, $J = 7.5$ Гц, 1H), 4.74 – 4.68 (m, 2H), 4.37 – 4.31 (m, 2H), 4.19 (tt, $J = 7.7, 4.1$ Гц, 1H), 4.06 (dd, $J = 7.5, 3.7$ Гц, 1H), 3.39 (dd, $J = 11.9, 3.2$ Гц, 1H), 2.70 (dd, $J = 12.1, 7.4$ Гц, 1H), 2.21 – 2.10 (m, 2H), 1.98 (ddt, $J = 12.4, 9.1, 4.2$ Гц, 2H), 1.72 (dq, $J = 8.6, 4.2, 3.7$ Гц, 1H).
21		6-хлор- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-{5-[2-(трифторметоксид)этоксид]этоксид]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]индолин-2-карбоксамид	<i>трет</i> -бутил (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-амино-2-{5-[2-(трифторметоксид)этоксид]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение 10) и 6-хлориндолин-2-	<i>M/Z</i> : 474, 476 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.10 (S4).	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7.97 – 7.91 (m, 1H), 7.75 (d, $J = 1.2$ Гц, 1H), 7.31 (d, $J = 9.5$ Гц, 1H), 6.71 – 6.62 (m, 2H), 6.31 (d, $J = 7.2$ Гц, 1H), 4.74 – 4.67 (m, 2H), 4.38 – 4.31 (m, 2H), 4.19 (tt, $J = 7.5, 4.1$ Гц, 1H), 4.06 (dd, $J = 7.5, 3.7$ Гц, 1H), 3.39 (dd, $J = 12.0,$

			н-2-карбоновая кислота (Промежуточное соединение 12)		3.3 Гц, 1H), 2.70 (dd, $J = 12.1, 7.4$ Гц, 1H), 2.23 – 1.93 (m, 4H), 1.72 (dq, $J = 13.8, 4.9$ Гц, 1H)
22		1-метил- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]этокси}-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]-5-(трифторметил)-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксамид	<i>трет</i> -бутил (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-амино-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение 10) и 1-метил-5-(трифторметил)-1 <i>H</i> -индол-2-карбоновая кислота	M/Z : 522, 524 [$M+H$] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.53 (S4).	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.46 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.5$ Гц, 1H), 7.55 (dd, $J = 8.8, 1.6$ Гц, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.75 – 4.66 (m, 2H), 4.52 – 4.45 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.92 – 3.75 (m, 2H), 3.16 – 3.06 (m, 1H), 2.90 – 2.80 (m, 1H), 2.07 – 1.98 (m, 2H), 1.78 – 1.54 (m, 2H).
23		3-хлор- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]этокси}-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]-5-(трифторметил)-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксамид	<i>трет</i> -бутил (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-амино-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоновая кислота	M/Z : 435, 437 [$M+H$] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 1.93 (S4).	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 7.77 (t, $J = 1.8$ Гц, 1H), 7.66 (dt, $J = 7.7, 1.3$ Гц, 1H), 7.48 (ddd, $J = 8.0, 2.1, 1.0$ Гц, 1H), 7.39 (t, $J = 7.9$ Гц, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.74 –

		ил]бензамид	карбоксилат (Промежуточное соединение 10) и 3-хлорбензойная кислота		4.68 (m, 2H), 4.37 – 4.32 (m, 2H), 4.23 – 4.14 (m, 1H), 4.08 (dd, $J = 6.8, 4.1$ Гц, 1H), 3.36 (dd, $J = 12.0, 3.2$ Гц, 1H), 2.71 (dd, $J = 12.1, 6.9$ Гц, 1H), 2.22 – 1.96 (m, 3H), 1.79 – 1.70 (m, 2H).
24		3,5-диметил- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]бензамид	<i>tert</i> -бутил (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-амино-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение 10) и 3,5-диметилбензойная кислота	M/Z : 429 [$M+H$] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.04 (S4).	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 7.37 (s, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.37 (d, $J = 6.7$ Гц, 1H), 4.74 – 4.68 (m, 2H), 4.38 – 4.32 (m, 2H), 4.18 (dp, $J = 11.7, 4.0$ Гц, 1H), 4.05 (dd, $J = 7.5, 3.8$ Гц, 1H), 3.38 (dd, $J = 11.9, 3.2$ Гц, 1H), 2.69 (dd, $J = 12.0, 7.4$ Гц, 1H), 2.37 (s, 6H), 2.21 – 2.07 (m, 2H), 1.98 (ddt, $J = 15.7, 7.7, 3.5$ Гц, 2H), 1.70 (dp, $J = 12.5, 4.2$ Гц, 1H).
25		3,4-диметил- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]бензамид	<i>tert</i> -бутил (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-амино-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение 10) и 3,5-диметилбензойная кислота	M/Z : 429 [$M+H$] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.01	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 7.56 (s, 1H), 7.49 (dd, $J = 7.8, 1.7$

		(трифторметокси)этоксид	(трифторметокси)этоксид	(S4).	Гц, 1H), 7.19 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 6.40 (d, $J = 7.1$ Гц, 1H), 4.73 – 4.69 (m, 2H), 4.37 – 4.32 (m, 2H), 4.18 (ddq, $J = 11.3, 7.6, 3.5$ Гц, 1H), 4.06 (dd, $J = 7.6, 3.8$ Гц, 1H), 3.39 (dd, $J = 12.1, 3.3$ Гц, 1H), 2.69 (dd, $J = 12.1, 7.4$ Гц, 1H), 2.31 (d, $J = 3.6$ Гц, 6H), 2.16 (dddt, $J = 25.7, 13.0, 8.0, 4.1$ Гц, 3H), 1.98 (ddt, $J = 16.1, 7.7, 3.6$ Гц, 1H), 1.71 (dtd, $J = 12.6, 8.3, 3.8$ Гц, 1H).
26		4,5-диметил-N-[(3S,6R)-6-{5-[2-(трифторметокси)этоксид]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]тиофен-2-карбоксамид	трет-бутил (2R,5S)-5-амино-2-{5-[2-(трифторметокси)этоксид]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение 10) и 4,5-	M/Z : 435 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 1.94 (S4).	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 7.23 (s, 1H), 6.11 (d, $J = 6.7$ Гц, 1H), 4.73 – 4.67 (m, 2H), 4.36 – 4.31 (m, 2H), 4.11 (dp, $J = 11.5, 3.8$ Гц, 1H), 4.03 (dd, $J = 7.5, 3.9$ Гц, 1H), 3.35 (dd, $J = 12.0, 3.3$ Гц, 1H), 2.66 (dd, $J = 12.1, 7.4$ Гц, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.19

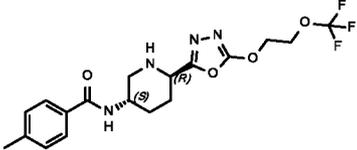
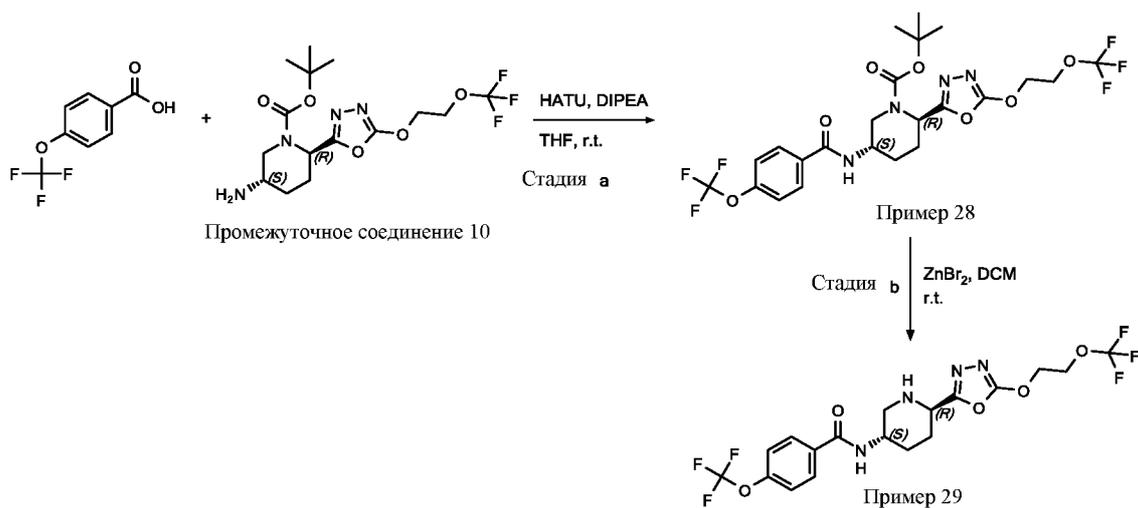
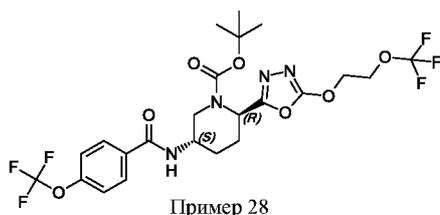
			диметилтиофен-2-карбоновая кислота		- 2.05 (m, 5H), 1.96 (ddt, $J = 16.9, 8.2, 3.8$ Гц, 1H), 1.71 – 1.64 (m, 2H).
27		4-метил- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]бензамид	<i>трет</i> -бутил (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-амино-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение 10) и 4-метилбензойная кислота	M/Z : 415 [$M+H$] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 1.84 (S4).	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 7.68 (d, $J = 8.2$ Гц, 2H), 7.24 (d, $J = 7.9$ Гц, 2H), 6.42 (d, $J = 6.6$ Гц, 1H), 4.72 – 4.69 (m, 2H), 4.36 – 4.33 (m, 2H), 4.22 – 4.14 (m, 1H), 4.05 (dd, $J = 7.4, 3.9$ Гц, 1H), 3.38 (dd, $J = 12.0, 3.3$ Гц, 1H), 2.69 (dd, $J = 12.1, 7.3$ Гц, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.22 – 2.07 (m, 3H), 2.01 – 1.99 (m, 1H), 1.76 – 1.67 (m, 1H).

Схема пути 14

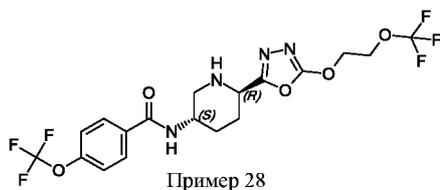


Пример 28 (стадия 14.a): *трет-бутил* (2*R*,5*S*)-5-[4-(трифторметокси)бензамидо]-2-{5-[2-(трифторметокси)этоксид]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат



К раствору 4-(трифторметокси)бензойной кислоты (44 мг, 0.182 ммоль) в безводном THF (4 мл) добавляли DIPEA (95 мкл, 0.545 ммоль), HATU (83 мг, 0.218 ммоль) и *трет-бутил* (2*R*,5*S*)-5-амино-2-{5-[2-(трифторметокси)этоксид]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат (90% чистота, 80 мг, 0.182 ммоль, Промежуточное соединение 10) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 5 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *под вакуумом* с получением указанного в названии соединения (65% чистота, 160 мг, 0.178 ммоль, 98% выход) в виде масла желтого цвета, *M/Z*: 485 [M-Вос+H]⁺, ESI⁺, RT = 1.04 (S2).

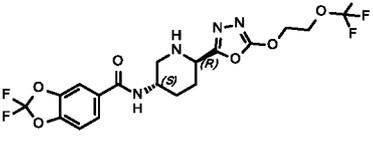
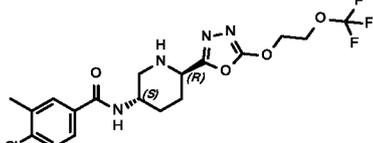
Пример 29 (стадия 14.b): 4-(трифторметокси)-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этоксид]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]бензамид

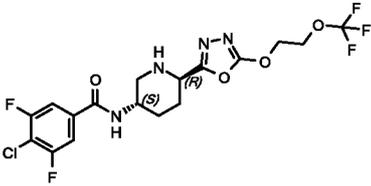
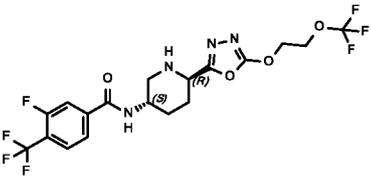


К раствору *трет-бутил* (2*R*,5*S*)-5-[4-(трифторметокси)бензамидо]-2-{5-[2-(трифторметокси)этоксид]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилата (65% чистота, 160 мг, 0.178 ммоль, Пример 28) в безводном DCM (5 мл) добавляли ZnBr₂ (109 мг, 0.484 ммоль) и смесь перемешивали интенсивно при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM/IPA (2:1, 10 мл) и H₂O (5 мл) и органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *под вакуумом*. Осадок очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Способ 3), а затем препаративной ВЭЖХ (Способ 1). Релевантные фракции разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 25 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *под вакуумом*. Осадок растворяли в ACN/H₂O (1:1, 2 мл) и сушили замораживанием с получением указанного в названии соединения (6.0 мг, 0.0120 ммоль, 7.4% выход) в виде порошка белого цвета, ¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.01 – 7.85 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.1 Гц, 2H), 4.76 – 4.70 (m, 2H), 4.66 – 4.54 (m, 1H), 4.48 – 4.40 (m, 2H), 4.12 – 4.01 (m, 1H), 3.97 – 3.87 (m, 1H), 3.34 – 3.33 (m, 1H), 2.73 – 2.62 (m, 1H), 2.24 – 2.14 (m, 2H), 1.97 – 1.83 (m, 1H), 1.77 – 1.63 (m, 1H), *M/Z*: 485 [M+H]⁺, ESI⁺, RT = 2.15 (S4).

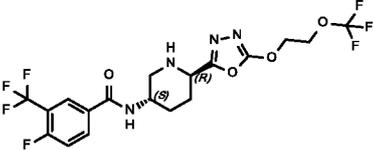
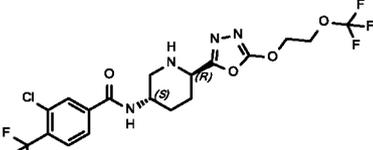
Иллюстративные соединения в **Таблице 6** синтезировали согласно общему пути 14, как показано для **Примера 29**, с использованием соответствующих промежуточных соединений. Соответствующие промежуточные соединения с защитной группой *tert*-бутил прономерованных примеров также представляют собой примеры согласно настоящему изобретению.

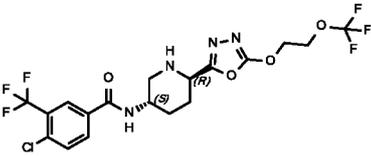
Таблица 6

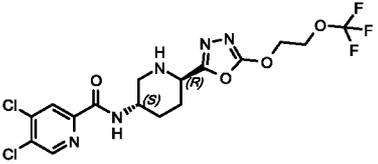
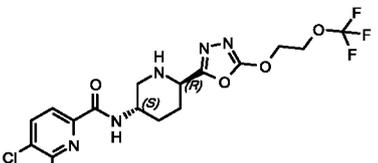
Пр им ер	Структура	Название	Промежуто чные соединения	LCMS данные	¹ H ЯМР данные
30		<p>2,2-дифтор-<i>N</i>-[(3<i>S</i>,6<i>R</i>)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]-2<i>H</i>-1,3-бензодиоксол-5-карбоксамид</p>	<p><i>трет</i>-бутил (2<i>R</i>,5<i>S</i>)-5-амино-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение 10) и 2,2-дифтор-2<i>H</i>-1,3-бензодиоксол-5-карбоновая кислота</p>	<p><i>M/Z</i>: 481 [<i>M</i>+<i>H</i>]⁺, ESI⁺, RT = 2.07 (S4).</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7.77 – 7.66 (m, 2H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 4.74 – 4.71 (m, 2H), 4.60 – 4.58 (m, 1H), 4.45 – 4.42 (m, 2H), 4.09 – 4.00 (m, 1H), 3.95 – 3.89 (m, 1H), 3.31 – 3.28 (m, 1H), 2.69 – 2.62 (m, 1H), 2.23 – 2.16 (m, 2H), 1.95 – 1.84 (m, 1H), 1.74 – 1.64 (m, 1H).</p>
31		<p>4-хлор-3-метил-<i>N</i>-[(3<i>S</i>,6<i>R</i>)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]бензамид</p>	<p><i>трет</i>-бутил (2<i>R</i>,5<i>S</i>)-5-амино-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат</p>	<p><i>M/Z</i>: 449, 451 [<i>M</i>+<i>H</i>]⁺, ESI⁺, RT = 2.09 (S4).</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7.76 (d, <i>J</i> = 1.9 Гц, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.3 Гц, 1H), 4.75 – 4.70 (m, 2H), 4.65 – 4.54 (m, 1H), 4.48 – 4.40 (m,</p>

		ид	(Промежуточное соединение 10) и 4-хлор-3-метилбензойная кислота		2H), 4.11 – 4.00 (m, 1H), 3.95 – 3.87 (m, 1H), 3.31 – 3.26 (m, 1H), 2.70 – 2.62 (m, 1H), 2.23 – 2.14 (m, 2H), 1.95 – 1.83 (m, 1H), 1.75 – 1.63 (m, 1H).
32		4-хлор-3,5-дифтор- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-{5-[2-(трифторметокси)этоксидин-1-ил]пиперидин-3-ил]бензамид	<i>tert</i> -бутил (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-амино-2-{5-[2-(трифторметокси)этоксидин-1-ил]пиперидин-3-ил}бензойная кислота	<i>M/Z</i> : 471, 473 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.12 (S4).	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7.65 (d, <i>J</i> = 7.6 Гц, 2H), 4.76 – 4.73 (m, 2H), 4.68 – 4.51 (m, 1H), 4.48 – 4.43 (m, 2H), 4.11 – 4.00 (m, 1H), 3.98 – 3.89 (m, 1H), 3.32 – 3.27 (m, 1H), 2.71 – 2.63 (m, 1H), 2.26 – 2.16 (m, 2H), 1.96 – 1.84 (m, 1H), 1.76 – 1.64 (m, 1H).
33		3-фтор- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-{5-[2-(трифторметокси)этоксидин-1-ил]пиперидин-3-ил]бензамид	<i>tert</i> -бутил (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-амино-2-{5-[2-(трифторметокси)этоксидин-1-ил]пиперидин-3-ил}бензойная кислота	<i>M/Z</i> : 487 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.19	¹ H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7.85 – 7.75 (m, 3H), 4.76

		(трифтормет окси)этокси -1,3,4- оксадиазол -2- ил} пипери дин-3-ил]- 4- (трифторм етил)бенза мид	(трифтормет окси)этокси -1,3,4- оксадиазол- 2- ил} пиперид ин-1- карбоксилат (Промежуто чное соединение 10) и 3- фтор-4- (трифтормет ил)бензойна я кислота	(S4).	– 4.70 (m, 2H), 4.64 – 4.52 (m, 1H), 4.47 – 4.41 (m, 2H), 4.12 – 4.02 (m, 1H), 3.98 – 3.88 (m, 1H), 3.37 – 3.33 (m, 1H), 2.75 – 2.61 (m, 1H), 2.26 – 2.15 (m, 2H), 1.97 – 1.83 (m, 1H), 1.77 – 1.64 (m, 1H).
34		3-хлор-4- (трифторм етокси)-N- [(3S,6R)-6- {5-[2- (трифторм етокси)это кси]-1,3,4- оксадиазол -2- ил} пипери дин-3- ил]бензам ид	<i>трет-бутил</i> (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5- амино-2-{5- [2- (трифтормет окси)этокси] -1,3,4- оксадиазол- 2- ил} пиперид ин-1- карбоксилат (Промежуто чное соединение 10) и 3- хлор-4- (трифтормет окси)бензой ная кислота	<i>трет-бутил</i> (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5- амино-2-{5- [2- (трифтормет окси)этокси] -1,3,4- оксадиазол- 2- ил} пиперид ин-1- карбоксилат (Промежуто чное соединение 10) и 3- хлор-4- (трифтормет окси)бензой ная кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.45 (d, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 2.1 Гц, 1H), 7.93 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.1 Гц, 1H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 8.6, 1.4 Гц, 1H), 4.71 – 4.66 (m, 2H), 4.50 – 4.45 (m, 2H), 3.88 – 3.76 (m, 2H), 3.08 (d, <i>J</i> = 11.5 Гц, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.00 (d, <i>J</i> = 10.4 Гц,

					2H), 1.73 – 1.52 (m, 2H).
35		4-фтор- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-{5-[2-(трифторметоксид)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]-3-(трифторметил)бензамид	<i>трет</i> -бутил (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-амино-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение 10) и 4-фтор-3-(трифторметил)бензойная кислота	<i>M/Z</i> : 487 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.16 (S4).	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.05 (d, <i>J</i> = 6.5 Гц, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 9.2 Гц, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.74 – 4.68 (m, 2H), 4.35 (dd, <i>J</i> = 5.3, 3.4 Гц, 2H), 4.25 – 4.16 (m, 1H), 4.13 – 4.07 (m, 1H), 3.37 (dd, <i>J</i> = 12.1, 3.0 Гц, 1H), 2.74 (dd, <i>J</i> = 12.0, 6.7 Гц, 1H), 2.23 – 1.97 (m, 3H), 1.78 (s, 2H).
36		3-хлор- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-{5-[2-(трифторметоксид)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]-4-(трифторметил)бензамид	<i>трет</i> -бутил (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-амино-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат (Промежуто	<i>M/Z</i> : 503, 505 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.31 (S4).	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 7.92 (s, 1H), 7.79 – 7.74 (m, 2H), 6.60 (d, <i>J</i> = 6.6 Гц, 1H), 4.75 – 4.67 (m, 2H), 4.40 – 4.30 (m, 2H), 4.26 – 4.15 (m, 1H), 4.10 (dd, <i>J</i> = 6.1, 4.4

		мид	чноес соединение 10) и 3- хлор-4- (трифтормет ил)бензойна я кислота		Гц, 1H), 3.35 (dd, $J = 12.1$, 3.2 Гц, 1H), 2.74 (dd, $J =$ 12.1, 6.4 Гц, 1H), 2.20 – 1.98 (m, 3H), 1.84 – 1.69 (m, 2H).
37		4-хлор- <i>N</i> - [(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6- {5-[2- (трифторм етокси)это кси]-1,3,4- оксадиазол -2- ил}пипери дин-3-ил]- 3- (трифторм етил)бенза мид	<i>трет-бутил</i> (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5- амино-2-{5- [2- (трифтормет окси)этокси] -1,3,4- оксадиазол- 2- ил}пиперид ин-1- карбоксилат (Промежудо чноес соединение 10) и 4- хлор-3- (трифтормет ил)бензойна я кислота	M/Z : 503, 505 [$M+H$] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.29 (S4).	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.13 (d, $J =$ 1.9 Гц, 1H), 7.92 (dd, $J =$ 8.3, 2.0 Гц, 1H), 7.62 (d, $J =$ 8.3 Гц, 1H), 6.57 (d, $J = 7.5$ Гц, 1H), 4.80 – 4.69 (m, 2H), 4.42 – 4.34 (m, 2H), 4.29 – 4.17 (m, 1H), 4.12 (dd, $J = 6.4$, 4.1 Гц, 1H), 3.39 (dd, $J =$ 12.0, 3.2 Гц, 1H), 2.76 (dd, $J = 12.1$, 6.6 Гц, 1H), 2.26 – 1.97 (m, 3H), 1.86 – 1.73 (m, 2H).

38		4,5-дихлор- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-{5-[2-(трифторметокси)этоксидин-3-ил]пиперидин-2-ил}пиридин-2-карбоксамид	<i>трет</i> -бутил (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-амино-2-{5-[2-(трифторметокси)этоксидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение 10) и 4,5-дихлорпиридин-2-карбоновая кислота	<i>M/Z</i> : 470, 472, 474 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.07 (S4).	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.54 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.07 – 8.01 (m, 1H), 4.74 – 4.67 (m, 2H), 4.37 – 4.30 (m, 2H), 4.21 – 4.09 (m, 1H), 4.05 (dd, <i>J</i> = 8.3, 3.3 Гц, 1H), 3.40 (dd, <i>J</i> = 12.1, 3.5 Гц, 1H), 2.73 (dd, <i>J</i> = 12.1, 8.1 Гц, 1H), 2.24 – 2.15 (m, 2H), 2.03 – 1.90 (m, 2H), 1.77 – 1.63 (m, 1H).
39		5,6-дихлор- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-{5-[2-(трифторметокси)этоксидин-3-ил]пиперидин-2-ил}пиридин-2-карбоксамид	<i>трет</i> -бутил (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-амино-2-{5-[2-(трифторметокси)этоксидин-1-карбоксилат (Промежуточное	<i>M/Z</i> : 470, 472, 474 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.07 (S4).	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.09 (d, <i>J</i> = 7.7 Гц, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 7.9 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.35 (d, <i>J</i> = 2.8 Гц, 2H), 4.11 (s, 1H), 4.02 (d, <i>J</i> = 8.9 Гц, 1H), 3.40 (d, <i>J</i> = 13.5 Гц, 1H),

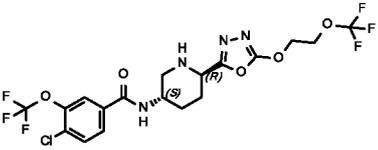
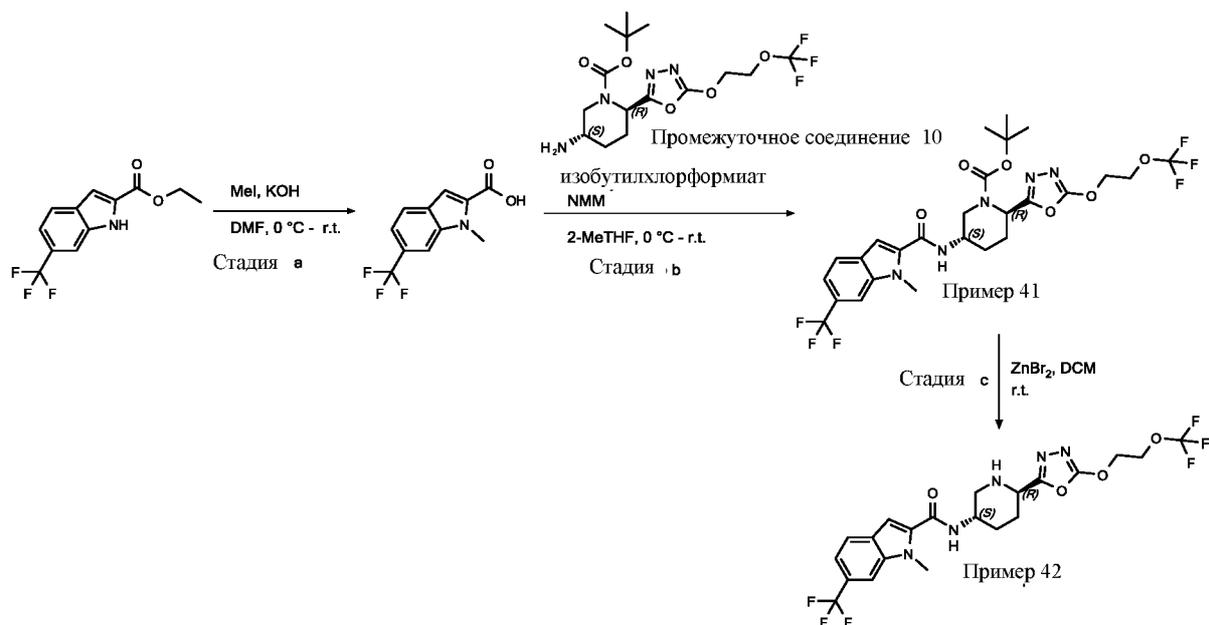
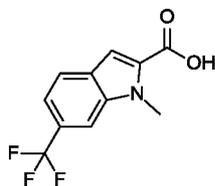
		ид	соединение 10) и 5,6- дихлорпири дин-2- карбоновая кислота		2.78 – 2.69 (m, 1H), 2.20 (d, $J = 9.6$ Гц, 2H), 1.95 (d, J = 9.4 Гц, 1H), 1.70 (d, $J = 9.7$ Гц, 2H).
40		4-хлор-3- (трифторм етокси)-N- [(3S,6R)-6- {5-[2- (трифторм етокси)это кси]-1,3,4- оксадиазол -2- ил} пипери дин-3- ил]бензам ид	<i>трет-бутил</i> (2R,5S)-5- амино-2-{5- [2- (трифтормет окси)этокси] -1,3,4- оксадиазол- 2- ил} пиперид ин-1- карбоксилат (Промежуто чное соединение 10) и 4- хлор-3- (трифтормет окси)бензой ная кислота	M/Z : 519, 521 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.39 (S4).	¹ H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7.96 – 7.89 (m, 1H), 7.85 (dd, $J = 8.4$, 2.0 Гц, 1H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 4.75 – 4.70 (m, 2H), 4.61 – 4.58 (m, 1H), 4.46 – 4.41 (m, 2H), 4.11 – 4.01 (m, 1H), 3.95 – 3.88 (m, 1H), 3.31 – 3.29 (m, 1H), 2.71 – 2.62 (m, 1H), 2.24 – 2.14 (m, 2H), 1.96 – 1.82 (m, 1H), 1.76 – 1.63 (m, 1H).

Схема пути 15

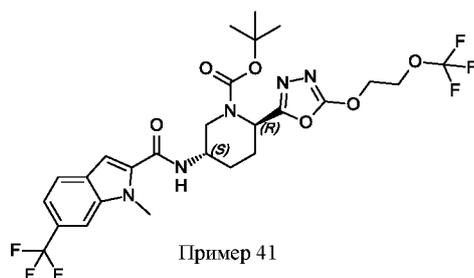


Стадия 15.а: 1-метил-6-(трифторметил)индол-2-карбоновая кислота



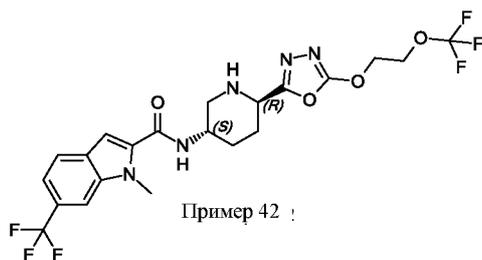
К раствору этил 6-(трифторметил)-1*H*-индол-2-карбоксилата (100 мг, 0.389 ммоль) в безводном DMF (4 мл) при 0 °C добавляли KOH порошок (128 мг, 1.94 ммоль), а затем MeI (48 мкл, 0.778 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь распределяли между H₂O (25 мл) и DCM (25 мл) и слои разделяли. Органический слой откидывали и водный слой подкисляли до pH 2/3 при 0 °C путем медленного по каплям добавления 1 М водного раствора HCl. Водный слой затем экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл) и объединенные органические фазы промывали H₂O (20 мл), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали *под вакуумом* с получением указанного в названии соединения (85 мг, 0.343 ммоль, 88% выход) в виде твердого вещества оранжевого цвета, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.02 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Гц, 1H), 7.32 (d, *J* = 0.7 Гц, 1H), 4.11 (s, 3H), *M/Z*: 242 [M-H]⁺, ESI, RT = 1.20 (S3).

Пример 41 (стадия 15.b): трет-бутил (2R,5S)-5-[[1-метил-6-(трифторметил)индол-2-карбонил]амино]-2-[5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат



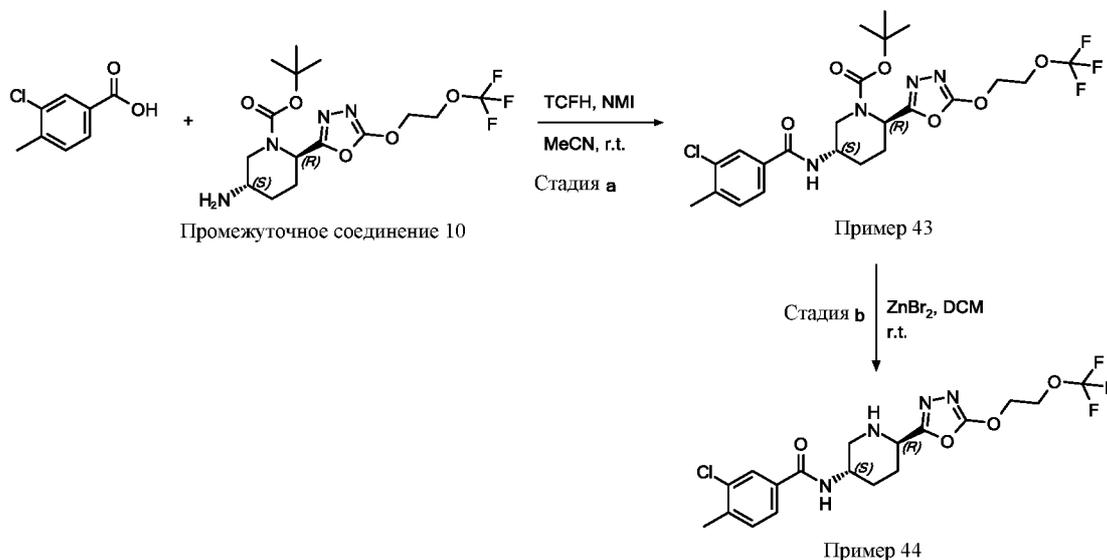
К раствору 1-метил-6-(трифторметил)индол-2-карбоновой кислоты (85 мг, 0.343 ммоль) в безводном 2-МеТНФ (2 мл) при 0 °С добавляли изобутилхлорформиат (42 мкл, 0.325 ммоль) и NMM (38 мкл, 0.343 ммоль) и смесь перемешивали в течение 15 мин. Раствор *трет-бутил* (2R,5S)-5-амино-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат (141 мг, 0.343 ммоль, Промежуточное соединение 10) в безводном 2-МеТНФ (2 мл) добавляли по каплям и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и гасили H₂O (5 мл). Слои разделяли и водный слой далее экстрагировали EtOAc (5 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, и концентрировали *под вакуумом*. Осадок очищали посредством хроматографии на силикагеле (30-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в названии соединения (38 мг, 0.0581 ммоль, 17% выход) в виде бесцветного масла, ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.76 – 7.65 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.76 – 6.33 (m, 1H), 5.73 – 5.23 (m, 1H), 4.75 – 4.66 (m, 2H), 4.38 – 4.32 (m, 2H), 4.31 – 4.26 (m, 1H), 4.26 – 4.19 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.38 – 2.94 (m, 1H), 2.29 – 2.18 (m, 1H), 2.18 – 1.99 (m, 3H), 1.54 – 1.40 (m, 9H), *M/Z*: 644 [M+Na]⁺, ESI⁺, RT = 1.43 (S1).

Пример 42 (стадия 15.c): 1-метил-N-[(3S,6R)-6-[5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-пиперидил]-6-(трифторметил)индол-2-карбоксамид

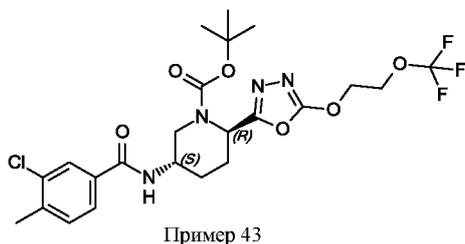


К раствору *трет-бутил* (2*R*,5*S*)-5-[[1-метил-6-(трифторметил)индол-2-карбонил]амино]-2-[5-[2-(трифторметокси)этокс]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (38 мг, 0.0581 ммоль, Пример 41) в безводном DCM (1 мл) добавляли ZnBr₂ (52 мг, 0.232 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ и дважды экстрагировали DCM:IPA (4:1). Объединенные органические экстракты концентрировали *под вакуумом* и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Способ 2). Релевантные фракции объединяли, подщелачивали pH 9 насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (2 × 10 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали *под вакуумом* с получением указанного в названии соединения (6.0 мг, 0.0115 ммоль, 20% выход) в виде порошка белого цвета, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.44 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Гц, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.73 – 4.64 (m, 2H), 4.53 – 4.41 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.93 – 3.82 (m, 1H), 3.82 – 3.74 (m, 1H), 3.14 – 3.06 (m, 1H), 2.89 – 2.79 (m, 1H), 2.53 – 2.52 (m, 1H), 2.05 – 1.96 (m, 2H), 1.76 – 1.54 (m, 2H), *M/Z*: 522 [M+H]⁺, ESI⁺, RT = 2.52 (S4).

Схема пути 16

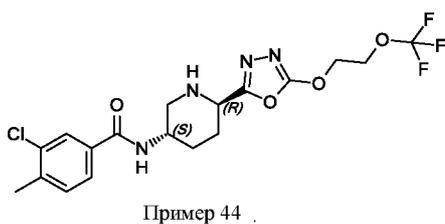


Пример 43 (стадия 16.a): трет-бутил (2R,5S)-5-[(3-хлор-4-метил-бензоил)амино]-2-[5-[2-(трифторметокси)этоксид]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат



К раствору *трет-бутил* (2R,5S)-5-амино-2-[5-[2-(трифторметокси)этоксид]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (130 мг, 0.295 ммоль, Промежуточное соединение 10), 3-хлор-4-метил-бензойная кислота (50 мг, 0.295 ммоль) и NMI (75 мг, 0.915 ммоль) в безводном ACN (3 мл) добавляли TCFH (91 мг, 0.325 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (15 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (2 × 15 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали *под вакуумом*. Осадок очищали посредством хроматографии на силикагеле (5-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в названии соединения (91% чистота, 75 мг, 0.124 ммоль, 42% выход) в виде бесцветного масла, *M/Z*: 549, 551 [M+H]⁺, ESI⁺, RT = 1.02 (S2).

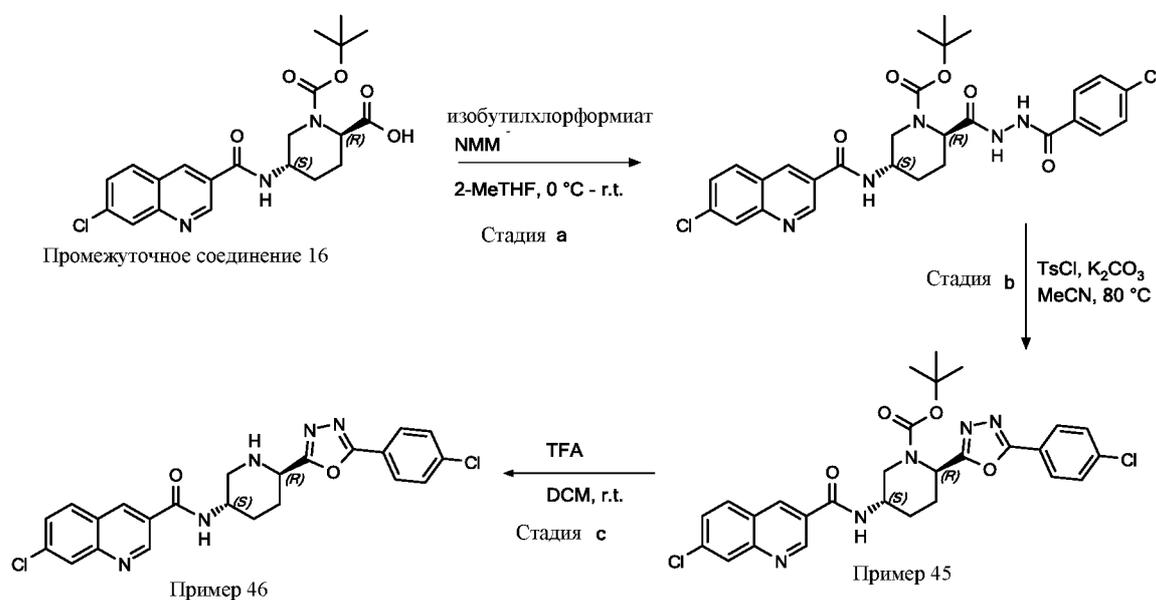
Пример 44 (стадия 16.b): 3-хлор-4-метил-N-[(3S,6R)-6-[5-[2-(трифторметокси)этоксид]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-пиперидил]бензамид



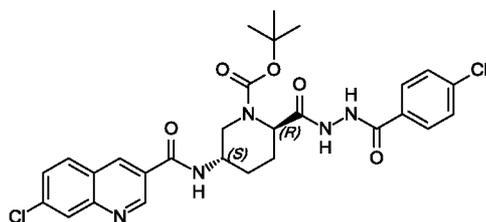
К перемешиваемому раствору *трет-бутил* (2R,5S)-5-[(3-хлор-4-метил-бензоил)амино]-2-[5-[2-(трифторметокси)этоксид]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (75 мг, 0.124 ммоль, Пример 43) в безводном DCM (4 мл) добавляли ZnBr₂ (84 мг, 0.373 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь разбавляли H₂O (15 мл) и водный слой экстрагировали DCM (3 × 15 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, концентрировали *под вакуумом*, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Способ 3) с получением указанного в названии соединения (9.2 мг, 0.0203 ммоль, 16% выход) в виде твердого

вещества белого цвета, ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.27 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.90 (d, $J = 1.7$ Гц, 1H), 7.73 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Гц, 1H), 7.44 (d, $J = 8.2$ Гц, 1H), 4.71 – 4.66 (m, 2H), 4.50 – 4.45 (m, 2H), 3.90 – 3.72 (m, 2H), 3.07 (d, $J = 12.3$ Гц, 1H), 2.85 – 2.77 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.04 – 1.95 (m, 2H), 1.74 – 1.51 (m, 2H), M/Z : 449, 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ESI^+ , $\text{RT} = 1.97$ (S4).

Схема пути 17



Стадия 17.а: трет-бутил (2R,5S)-2-[[4-хлорбензоил)амино]карбамоил]-5-[(7-хлорхинолин-3-карбонил)амино]пиперидин-1-карбоксилат

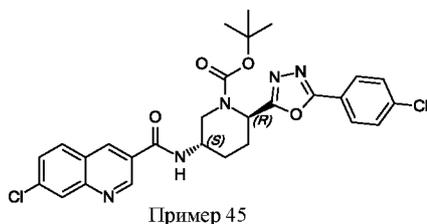


Раствор

(2R,5S)-1-трет-бутоксикарбонил-5-[(7-хлорхинолин-3-карбонил)амино]пиперидин-2-карбоновой кислоты (350 мг, 0.807 ммоль, Промежуточное соединение 16) в безводном 2-МеТНФ (9 мл) охлаждали до 0 °C и обрабатывали изобутилхлорформатом (99 мкл, 0.766 ммоль) и NMM (89 мкл, 0.807 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 мин, прежде чем 4-хлорбензогидразид (138 мг, 0.807 ммоль) добавляли и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь

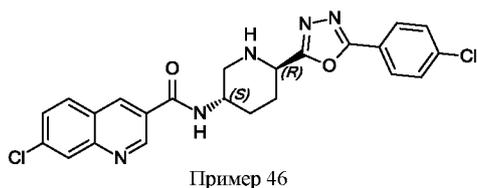
охлаждали до 0 °С и затем гасили H₂O (1 мл). Раствор распределяли между EtOAc (20 мл) и H₂O (20 мл) и слои разделяли. Водный слой снова экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (20 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали *под вакуумом* с получением указанного в названии соединения (450 мг, 0.729 ммоль, 90% выход) в виде порошка грязновато-белого цвета, ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.24 (d, *J* = 2.1 Гц, 1H), 8.88 – 8.72 (m, 2H), 8.55 (d, *J* = 1.8 Гц, 1H), 8.14 (d, *J* = 1.7 Гц, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.7 Гц, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 2H), 7.58 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Гц, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 2H), 4.98 (s, 1H), 4.43 – 4.25 (m, 2H), 3.52 – 3.37 (m, 1H), 2.35 – 2.18 (m, 1H), 2.12 – 1.99 (m, 2H), 1.99 – 1.86 (m, 2H), 1.58 – 1.34 (m, 9H), *M/Z*: 586, 588, 590 [M+H]⁺, ESI⁺, RT = 1.20 (S1).

Пример 45 (стадия 17.b): трет-бутил (2*R*,5*S*)-2-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(7-хлорхинолин-3-карбонил)амино]пиперидин-1-карбоксилат



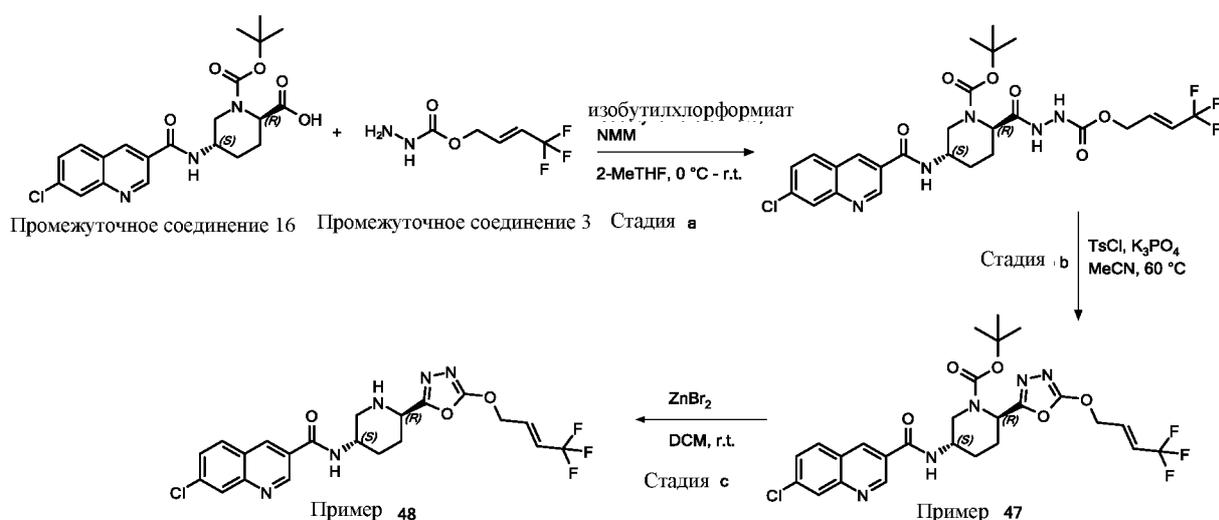
Раствор *трет-бутил* (2*R*,5*S*)-2-[[4-хлорбензоил)амино]карбамоил]-5-[(7-хлорхинолин-3-карбонил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (450 мг, 0.729 ммоль), TsCl (417 мг, 2.19 ммоль) и K₂CO₃ (604 мг, 4.37 ммоль) в безводном ACN (8 мл) перемешивали при 80 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили H₂O (10 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл) и объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (3 × 20 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали *под вакуумом*. Осадок очищали посредством хроматографии на силикагеле (40-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в названии соединения (327 мг, 0.546 ммоль, 75% выход) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета, ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.26 (d, *J* = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (d, *J* = 1.7 Гц, 1H), 8.18 (d, *J* = 1.8 Гц, 1H), 8.02 – 7.95 (m, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.7 Гц, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Гц, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 2H), 6.96 – 6.42 (m, 1H), 5.96 – 5.51 (m, 1H), 4.42 – 4.34 (m, 1H), 4.34 – 4.24 (m, 1H), 3.44 – 3.23 (m, 1H), 2.36 (d, *J* = 13.2 Гц, 1H), 2.31 – 2.16 (m, 2H), 2.15 – 2.05 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), *M/Z*: 568 [M+H]⁺, ESI⁺, RT = 1.38 (S1).

Пример 46 (стадия 17.c): 7-хлор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-пиперидил]хинолин-3-карбоксамид

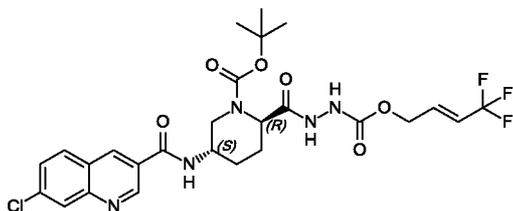


К раствору *трет-бутил* (2*R*,5*S*)-2-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(7-хлорхинолин-3-карбонил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (327 мг, 0.546 ммоль, Пример 45) в DCM (5 мл) добавляли TFA (1 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь затем гасили по каплям насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл) при 0 °С. Слои разделяли и водный слой экстрагировали DCM (10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (20 мл) и соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *под вакуумом*. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Способ 5) с получением указанного в названии соединения (109 мг, 0.233 ммоль, 43% выход) в виде порошка грязновато-белого цвета, ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.31 (d, *J* = 1.9 Гц, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 – 7.98 (m, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.7 Гц, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.7, 1.8 Гц, 1H), 7.57 – 7.47 (m, 2H), 6.74 (d, *J* = 7.3 Гц, 1H), 4.40 – 4.26 (m, 2H), 3.52 (dd, *J* = 12.0, 3.0 Гц, 1H), 2.86 (dd, *J* = 12.0, 6.9 Гц, 1H), 2.39 – 2.28 (m, 1H), 2.28 – 2.11 (m, 2H), 1.95 – 1.83 (m, 1H), *M/Z*: 468, 470, 472 [M+H]⁺, ESI⁺, RT = 2.10 (S4).

Схема пути 18

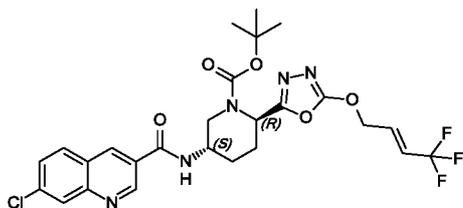


Стадия 18.а: трет-бутил (2R,5S)-5-[(7-хлорхинолин-3-карбонил)амино]-2-[[[(E)-4,4,4-трифторбут-2-енокси]карбониламино]карбамоил]пиперидин-1-карбоксилат



Раствор (2R,5S)-1-*tert*-бутоксикарбонил-5-[(7-хлорхинолин-3-карбонил)амино]пиперидин-2-карбоновой кислоты (410 мг, 0.945 ммоль, Промежуточное соединение 16) в 2-МеТНФ (10 мл) при 0 °С обрабатывали [(E)-4,4,4-трифторбут-2-енил] *N*-аминокарбаматом (174 мг, 0.945 ммоль, Промежуточное соединение 3) и изобутилхлорформат (0.12 мл, 0.898 ммоль). Реакцию перемешивали в течение 15 мин, в этой точке раствор NMM (0.10 мл, 0.945 ммоль) в 2-МеТНФ (10 мл) добавляли. Реакцию нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакцию медленно гасили H₂O (10 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (2 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (2 × 10 мл) и соевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали *под вакуумом* с получением указанного в названии соединения (90% чистота, 600 мг, 0.900 ммоль, 95% выход), ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.17 (d, *J* = 2.1 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.8 Гц, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Гц, 1H), 7.17 – 6.92 (m, 1H), 6.37 (d, *J* = 15.3 Гц, 1H), 5.93 – 5.78 (m, 1H), 4.95 – 4.81 (m, 1H), 4.77 – 4.62 (m, 2H), 4.34 – 4.22 (m, 2H), 3.51 – 3.38 (m, 1H), 2.22 – 2.11 (m, 1H), 1.99 – 1.80 (m, 3H), 1.49 – 1.27 (m, 9H), *M/Z*: 600, 602 [M+H]⁺, ESI⁺, RT = 3.33 (S4).

Пример 47 (стадия 18.б): трет-бутил (2R,5S)-5-[(7-хлорхинолин-3-карбонил)амино]-2-[5-[(E)-4,4,4-трифторбут-2-енокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат



Пример 47

Раствор *tert*-бутил (2R,5S)-5-[(7-хлорхинолин-3-карбонил)амино]-2-[[[(E)-4,4,4-трифторбут-2-енокси]карбониламино]карбамоил]пиперидин-1-карбоксилата (90% чистота, 505 мг, 0.758 ммоль), TsCl (217 мг, 1.14 ммоль) и K₃PO₄ (482 мг, 2.27 ммоль) в

безводном ACN (15 мл) перемешивали при 60 °С в течение 4 ч. Реакцию охлаждали до 0 °С и гасили медленно насыщенным водным раствором NH₄OH (1 мл). Раствор разбавляли H₂O (40 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 40 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (20 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали *под вакуумом*. Осадок очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Способ 5), и релевантные фракции нейтрализовывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (2 × 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали *под вакуумом* с получением указанного в названии соединения (132 мг, 0.218 ммоль, 29% выход), ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.23 (d, *J* = 2.1 Гц, 1H), 8.53 (d, *J* = 1.7 Гц, 1H), 8.13 (d, *J* = 1.7 Гц, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.7 Гц, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Гц, 1H), 7.08 – 6.65 (m, 1H), 6.62 – 6.50 (m, 1H), 6.16 – 6.01 (m, 1H), 5.75 – 5.34 (m, 1H), 5.18 – 5.03 (m, 2H), 4.42 – 4.33 (m, 1H), 4.32 – 4.22 (m, 1H), 3.36 – 3.13 (m, 1H), 2.30 – 1.94 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), M/Z: 582, 584 [M+H]⁺, ESI⁺, RT = 3.81 (S4).

Пример 48 (стадия 18.с): 7-хлор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-[5-[(*E*)-4,4,4-трифторбут-2-енокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-пиперидил]хинолин-3-карбоксамид



К раствору *трет-бутил* (2*R*,5*S*)-5-[(7-хлорхинолин-3-карбонил)амино]-2-[5-[(*E*)-4,4,4-трифторбут-2-енокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (150 мг, 0.247 ммоль, Пример 47) в безводном DCM (3 мл) добавляли ZnBr₂ (223 мг, 0.990 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Дополнительный безводный DCM (3 мл) и ZnBr₂ (223 мг, 0.990 ммоль) добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали DCM:IPA (4:1) (2 × 10 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали *под вакуумом*. Осадок очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Способ 5) и релевантные фракции нейтрализовывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, объединяли и экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали *под вакуумом* с получением указанного в названии соединения (17 мг, 0.0346 ммоль, 14% выход) в виде порошка грязновато-белого цвета, ¹H

ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.27 (d, *J* = 2.1 Гц, 1H), 8.59 (d, *J* = 1.9 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.7 Гц, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Гц, 1H), 6.70 (d, *J* = 6.7 Гц, 1H), 6.62 – 6.49 (m, 1H), 6.14 – 5.99 (m, 1H), 5.15 – 5.06 (m, 2H), 4.37 – 4.21 (m, 1H), 4.18 – 4.06 (m, 1H), 3.42 (dd, *J* = 12.1, 3.1 Гц, 1H), 2.79 (dd, *J* = 12.2, 6.7 Гц, 1H), 2.26 – 2.10 (m, 2H), 2.09 – 2.01 (m, 1H), 1.89 – 1.75 (m, 1H), *M/Z*: 482, 484 [M+H]⁺, ESI⁺, RT = 3.00 (S6).

Иллюстративное соединение в **Таблице 7** синтезировали согласно общему пути 18, как показано для **Примера 48**, с использованием соответствующих промежуточных соединений. Соответствующее промежуточное соединение с защитной группой *vos* пронумерованного Примера также является примером настоящего изобретения.

Таблица 7

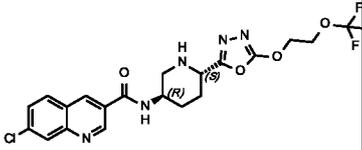
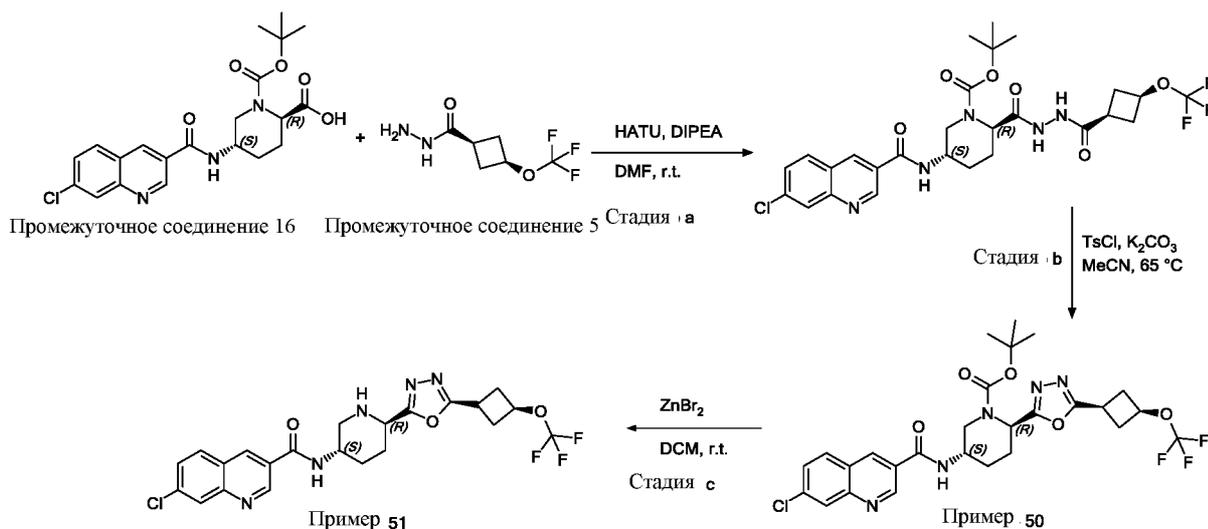
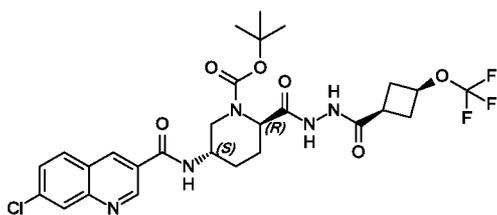
Пример	Структура	Название	Промежуточные соединения	LCMS данные	¹ H ЯМР данные
49		7-хлор- <i>N</i> -[(3 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6-[5-[2-(трифторметокси)этоксиэтоксид]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-пиперидил]хинолин-3-карбоксамид	(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-1- <i>трет</i> -бутоксикарбонил-5-[(7-хлорхинолин-3-карбонил)амино]пиперидин-2-карбоновая кислота (Промежуточное соединение 17) и 2-(трифторметокси)этил <i>N</i> -аминокарбамат (Промежуточное соединение 4)	<i>M/Z</i> : 486, 488 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.00 (S4).	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.29 (d, <i>J</i> = 2.2 Гц, 1H), 8.86 (d, <i>J</i> = 2.1 Гц, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> = 7.7 Гц, 1H), 8.20 – 8.09 (m, 2H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.2 Гц, 1H), 4.73 – 4.63 (m, 2H), 4.52 – 4.42 (m, 2H), 3.98 – 3.88 (m, 1H), 3.85 – 3.77 (m, 1H), 3.18 – 3.09 (m, 1H), 2.90 – 2.82 (m, 1H), 2.10 – 1.98 (m, 2H), 1.77 – 1.56 (m, 2H).

Схема пути 19



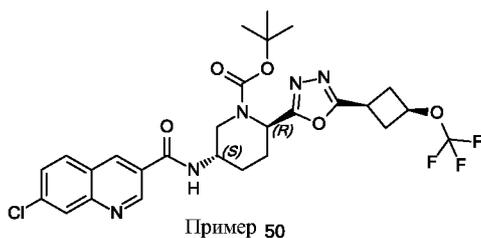
Стадия 19.а: трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-(7-хлорхинолин-3-амидо)-2-{*N*'-[(1*s*,3*s*)-3-(трифторметокси)циклобутанкарбонил]гидразинкарбонил}пиперидин-1-карбоксилат



К раствору (1*s*,3*s*)-3-(трифторметокси)циклобутан-1-карбогидразида (237 мг, 1.20 ммоль, Промежуточное соединение 5), (2*R*,5*S*)-1-трет-бутоксикарбонил-5-[(7-хлорхинолин-3-карбонил)амино]пиперидин-2-карбоновой кислоты (500 мг, 1.14 ммоль, Промежуточное соединение 16) и DIPEA (0.60 мл, 3.42 ммоль) в безводном DMF (10 мл) добавляли HATU (521 мг, 1.37 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь разбавляли с H₂O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, и концентрировали *под вакуумом*. Осадок очищали посредством хроматографии

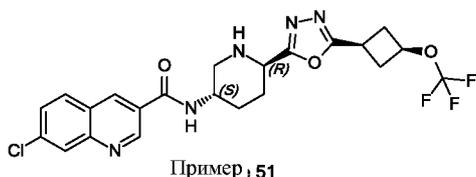
на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в названии соединения (75% чистота, 436 мг, 0.533 ммоль, 47% выход) в виде твердого вещества терракотового цвета, M/Z : 614, 616 $[M+H]^+$, ESI^+ , $RT = 0.88$ (S2).

Пример 50 (стадия 19.b): трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-(7-хлорхинолин-3-амидо)-2-{5-[(1*s*,3*s*)-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат



Раствор *tert*-бутил (2*R*,5*S*)-5-(7-хлорхинолин-3-амидо)-2-{*N'*-[(1*s*,3*s*)-3-(трифторметокси)циклобутанкарбонил]гидразинкарбонил}пиперидин-1-карбоксилата (75% чистота, 436 мг, 0.533 ммоль), TsCl (305 мг, 1.60 ммоль) и K_2CO_3 (368 мг, 2.66 ммоль) в ACN (15 мл) перемешивали при 65 °C всю ночь. Реакционную смесь разбавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *под вакуумом*. Осадок очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Способ 5) с получением указанного в названии соединения (124 мг, 0.200 ммоль, 38% выход) в виде твердого вещества белого цвета, 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 9.28 (d, $J = 2.0$ Гц, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 6.2$ Гц, 1H), 8.25 – 8.08 (m, 2H), 7.75 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Гц, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.91 (p, $J = 7.4$ Гц, 1H), 4.13 (d, $J = 25.8$ Гц, 2H), 3.46 (ddd, $J = 17.6, 9.8, 7.8$ Гц, 1H), 3.06 (d, $J = 11.7$ Гц, 1H), 2.91 – 2.79 (m, 2H), 2.08 (d, $J = 11.7$ Гц, 1H), 1.98 – 1.77 (m, 2H), 1.29 (s, 9H), M/Z : 596, 598 $[M+H]^+$, ESI^+ , $RT = 1.02$ (S2).

Пример 51 (стадия 19.c): 7-хлор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[(1*s*,3*s*)-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]хинолин-3-карбоксамид

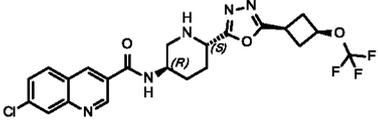


К раствору *tert*-бутил (2*R*,5*S*)-5-(7-хлорхинолин-3-амидо)-2-{5-[(1*s*,3*s*)-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилата (124 мг,

0.200 ммоль, Пример 50) в DCM (10 мл) добавляли ZnBr₂ (135 мг, 0.599 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Дополнительный ZnBr₂ (135 мг, 0.599 ммоль) добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали *под вакуумом* и осадок растворяли в EtOAc. Органический слой промывали насыщенным водным раствором NH₄Cl, сушили над Na₂SO₄, и концентрировали *под вакуумом*. Осадок очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Способ 5) с получением указанного в названии соединения (49 мг, 0.0931 ммоль, 47% выход) в виде твердого вещества белого цвета, ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9.30 (d, *J* = 2.2 Гц, 1H), 8.87 (d, *J* = 1.8 Гц, 1H), 8.66 (d, *J* = 7.7 Гц, 1H), 8.56 – 8.22 (m, 1H), 8.19 – 8.13 (m, 2H), 7.74 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Гц, 1H), 4.91 (p, *J* = 7.5 Гц, 1H), 3.93 (ddd, *J* = 17.7, 9.0, 3.0 Гц, 2H), 3.17 (dd, *J* = 11.8, 3.3 Гц, 1H), 2.90 – 2.81 (m, 2H), 2.62 – 2.55 (m, 1H), 2.08 (d, *J* = 10.4 Гц, 2H), 1.82 – 1.71 (m, 1H), 1.70 – 1.58 (m, 1H), *M/Z*: 496, 498 [M+H]⁺, ESI⁺, RT = 2.06 (S4).

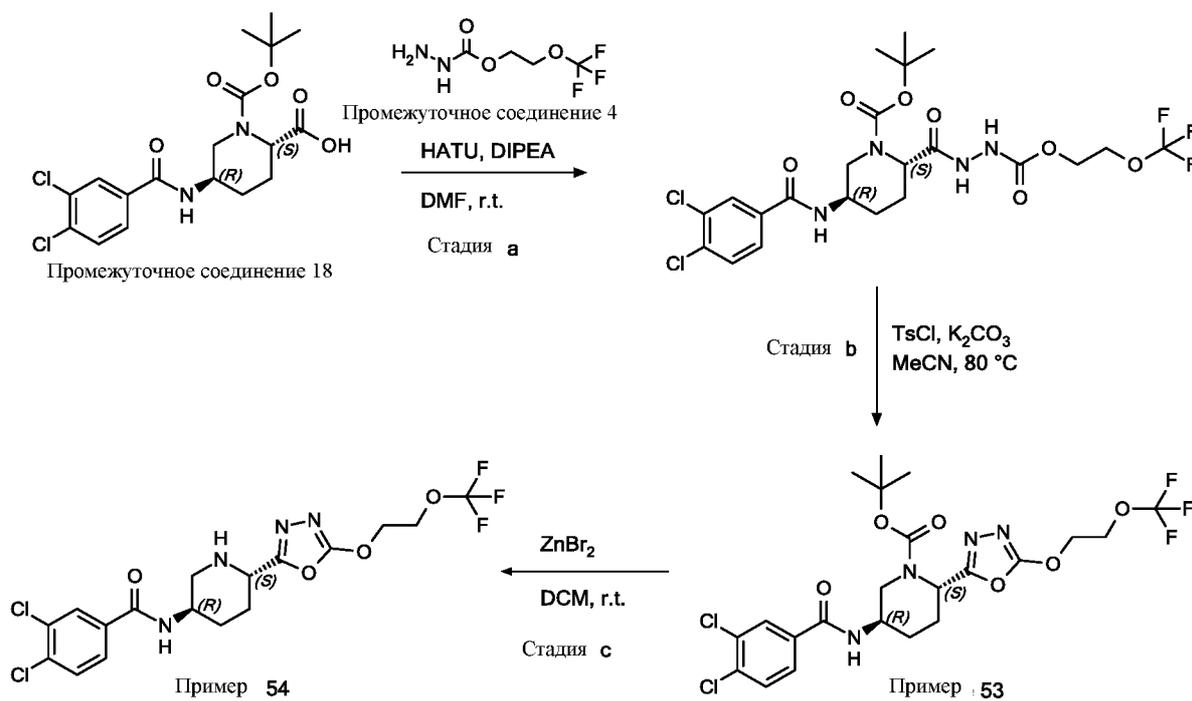
Иллюстративное соединение в **Таблице 8** синтезировали согласно общему пути 19, как показано для **Пример 51**, с использованием соответствующих промежуточных соединений. Соответствующее промежуточное соединение с защитной группой *vos* пронумерованного Примера также является примером настоящего изобретения.

Таблица 8

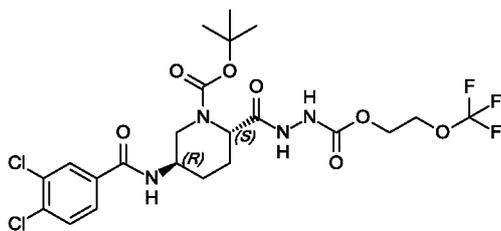
Пример	Структура	Название	Промежуточные соединения	LCMS данные	¹ H ЯМР данные
52		7-хлор- <i>N</i> -[(3 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6-{5-[(1 <i>s</i> ,3 <i>s</i>)-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]хинолин-3-ил	(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-1-трет-бутоксикарбонил-5-[(7-хлорхинолин-3-карбонил)амино]пиперидин-2-карбоновая кислота (Промежуточное соединение 17) и (1 <i>s</i> ,3 <i>s</i>)-	<i>M/Z</i> : 496, 498 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.06 (S4).	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.30 (d, <i>J</i> = 2.1 Гц, 1H), 8.86 (d, <i>J</i> = 1.9 Гц, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> = 7.7 Гц, 1H), 8.20 – 8.11 (m, 2H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.1 Гц, 1H), 4.91 (p, <i>J</i> =

		карбоксамид	3-(трифторметокси)циклобутан-1-карбогидразид (Промежуточное соединение 5)	7.4 Гц, 1H), 4.00 – 3.88 (m, 2H), 3.50 – 3.40 (m, 2H), 3.17 (dd, $J = 11.9$, 3.4 Гц, 1H), 2.91 – 2.81 (m, 2H), 2.62 – 2.55 (m, 1H), 2.08 (d, $J = 10.3$ Гц, 2H), 1.83 – 1.58 (m, 2H).
--	--	-------------	---	--

Схема пути 20



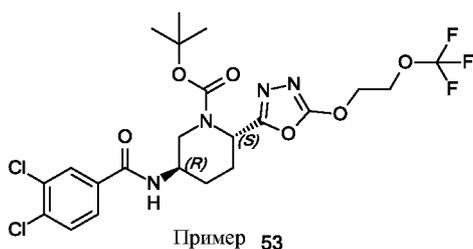
Стадия 20.а: *tert*-бутил (2*S*,5*R*)-5-[(3,4-дихлорбензоил)амино]-2-[[2-(трифторметокси)этоксикарбониламино]карбамоил]пиперидин-1-карбоксилат



К раствору (2*S*,5*R*)-1-*tert*-бутоксикарбонил-5-[(3,4-

дихлорбензоил)амино]пиперидин-2-карбоновой кислоты (92% чистота, 0.50 г, 1.10 ммоль, Промежуточное соединение 18), 2-(трифторметокси)этил *N*-аминокарбамата (207 мг, 1.10 ммоль, Промежуточное соединение 4) и DIPEA (0.58 мл, 3.31 ммоль) в безводном DMF (10 мл) добавляли HATU (503 мг, 1.32 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄ и концентрировали *под вакуумом*. Осадок очищали посредством хроматографии на силикагеле (10-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в названии соединения (80% чистота, 486 мг, 0.833 ммоль, 48% выход) в виде бесцветного масла, ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.05 – 7.89 (m, 1H), 7.88 – 7.81 (m, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 1H), 6.79 – 6.63 (m, 1H), 6.39 – 6.15 (m, 1H), 4.90 – 4.75 (m, 1H), 4.45 – 4.32 (m, 2H), 4.25 – 4.15 (m, 3H), 3.38 – 3.24 (m, 1H), 2.35 – 2.06 (m, 2H), 2.03 – 1.63 (m, 2H), 1.55 – 1.38 (m, 9H), *M/Z*: 587, 589, 591 [M+H]⁺, ESI⁺, RT = 0.99 (S2).

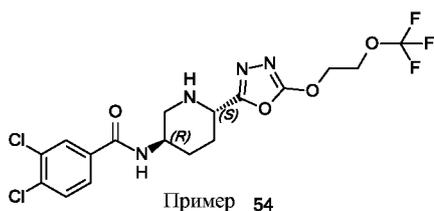
Пример 53 (стадия 20.b): *tert*-бутил (2*S*,5*R*)-5-[(3,4-дихлорбензоил)амино]-2-[5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат



Раствор *tert*-бутил (2*S*,5*R*)-5-[(3,4-дихлорбензоил)амино]-2-[[2-(трифторметокси)этоксикарбониламино]карбамоил]пиперидин-1-карбоксилата (80% чистота, 250 мг, 0.341 ммоль) и TsCl (130 мг, 0.681 ммоль) в безводном ACN (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. K₂CO₃ (141 мг, 1.02 ммоль) добавляли и смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (15 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл) и соевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над MgSO₄ и концентрировали *под вакуумом*. Осадок очищали посредством хроматографии на силикагеле (10-100% EtOAc в

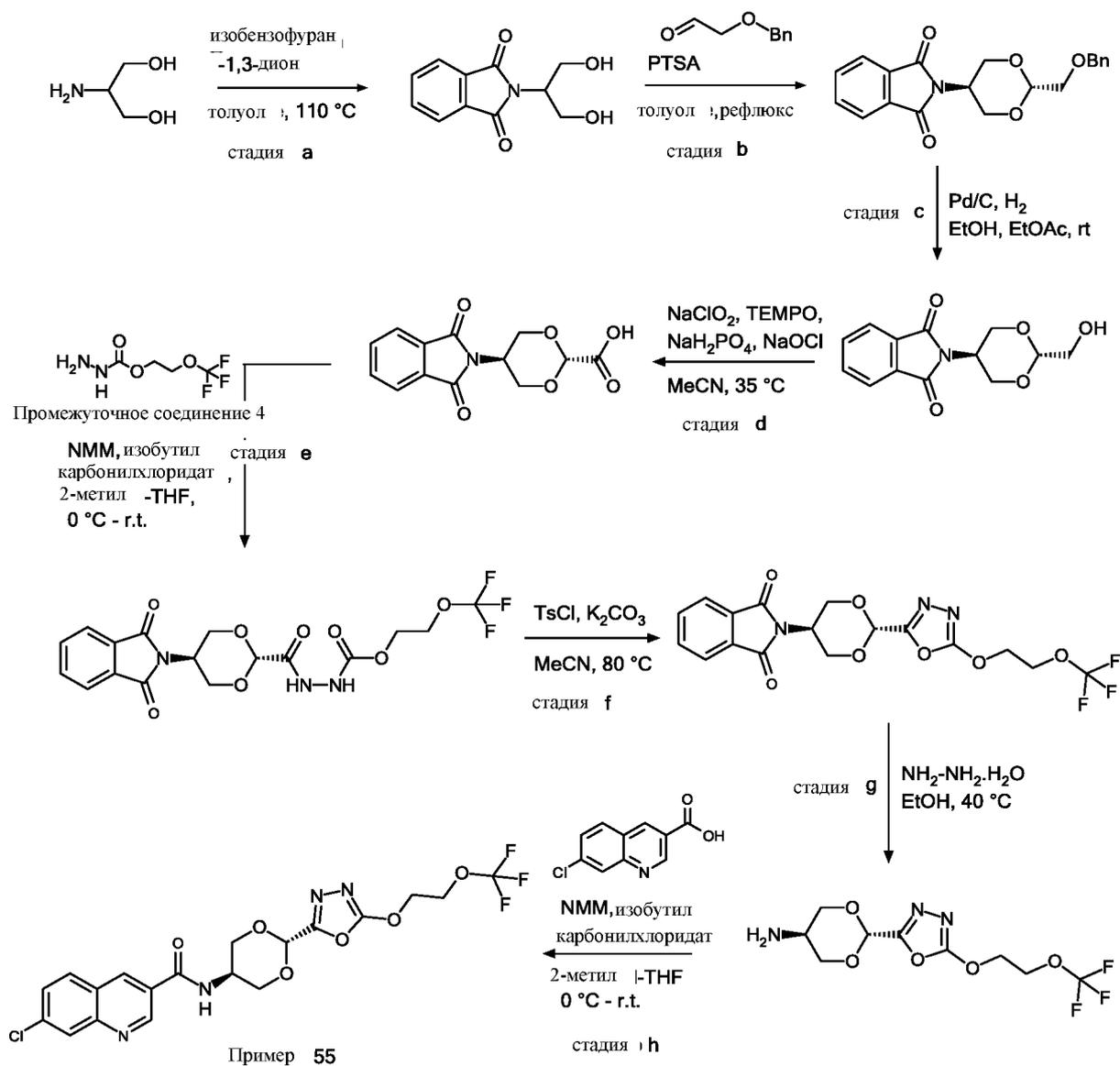
гептане) с получением указанного в названии соединения (71% чистота, 80 мг, 0.0998 ммоль, 29% выход) в виде бесцветного масла, ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7.86 – 7.81 (m, 1H), 7.61 – 7.48 (m, 2H), 4.75 – 4.67 (m, 2H), 4.37 – 4.32 (m, 2H), 4.28 – 4.22 (m, 1H), 4.22 – 4.16 (m, 1H), 3.21 (s, 1H), 2.36 – 2.05 (m, 3H), 2.03 – 1.95 (m, 1H), 1.66 – 1.59 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), M/Z : 569, 571, 573 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ESI^+ , $\text{RT} = 1.04$ (S2).

Пример 54 (стадия 20.с): 3,4-дихлор-*N*-[(3*R*,6*S*)-6-[5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-пиперидил]бензамид

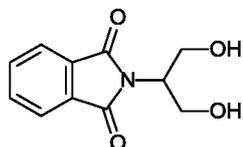


К раствору *трет*-бутил (2*S*,5*R*)-5-[(3,4-дихлорбензоил)амино]-2-[5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (71% чистота, 80 мг, 0.0998 ммоль, Пример 53) в безводном DCM (2 мл) добавляли ZnBr_2 (67 мг, 0.299 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и промывали H_2O (8 мл). Органический слой сушили над MgSO_4 и концентрировали *под вакуумом*. Осадок очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Способ 3) с получением указанного в названии соединения (14 мг, 0.0293 ммоль, 29% выход) в виде твердого вещества белого цвета, ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7.88 (d, $J = 2.0$ Гц, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Гц, 1H), 7.53 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 6.50 (d, $J = 5.8$ Гц, 1H), 4.74 – 4.68 (m, 2H), 4.38 – 4.32 (m, 2H), 4.18 (ddt, $J = 11.0, 7.4, 3.8$ Гц, 1H), 4.09 (dd, $J = 6.5, 4.2$ Гц, 1H), 3.38 – 3.32 (m, 1H), 2.75 – 2.68 (m, 1H), 2.21 – 1.96 (m, 4H), 1.80 – 1.72 (m, 1H), M/Z : 469, 471, 473 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ESI^+ , $\text{RT} = 2.04$ (S4).

Схема пути 21



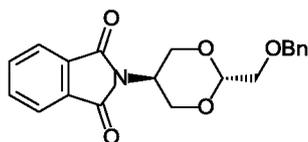
Стадия 21.а: 2-[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)этил]изоиндолин-1,3-дион



Раствор изобензофуран-1,3-диона (854 мг, 5.8 ммоль) и 2-аминопропан-1,3-диола (521 мг, 5.7 ммоль) в толуол (20 мл) нагревали при 110 °С в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до 62 °С и обрабатывали МТВЕ (20 мл), с получением осадка в виде порошка белого цвета. Суспензию перемешивали в течение 1 ч, перед горячей фильтрацией для сбора осадка. Осадок промывали теплым МТВЕ (20 мл) и сушили *под вакуумом* с получением указанного в названии соединения (786 мг, 3.45 ммоль, 60% выход) в виде порошка белого цвета, ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7.87 – 7.81 (m, 4H),

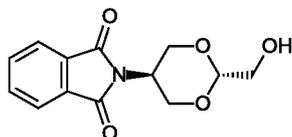
4.89 – 4.84 (m, 2H), 4.27 – 4.20 (m, 1H), 3.83 – 3.76 (m, 2H), 3.69 – 3.62 (m, 2H), M/Z : 222 $[M+H]^+$, ESI^+ , $RT = 0.73$ (S1).

Стадия **21.b:** **2- [транс-2- [(бензилокси)метил]- 1,3- диоксан- 5- ил]- 2,3- дигидро- 1H- изоиндол- 1,3- дион**



Раствор бензилоксиацетальдегида (0.25 мл, 1.77 ммоль), PTSA (28 мг, 0.15 ммоль) и 2-[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)этил]изоиндолин-1,3-диона (336 мг, 1.47 ммоль) в толуоле (30 мл) нагревали с возвратом флегмы в условиях Дина-Старка в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и промывали последовательно насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (2×10 мл) и соевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , концентрировали *под вакуумом*, и очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-35% EtOAc в гептане) с получением указанного в названии соединения (303 мг, 0.82 ммоль, 55% выход) в виде бесцветного масла, 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7.90 – 7.82 (m, 2H), 7.79 – 7.71 (m, 2H), 7.41 – 7.34 (m, 4H), 7.34 – 7.29 (m, 1H), 4.91 (t, $J = 4.5$ Гц, 1H), 4.74 – 4.66 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.52 – 4.43 (m, 2H), 4.09 (dd, $J = 10.8, 4.9$ Гц, 2H), 3.60 (d, $J = 4.5$ Гц, 2H).

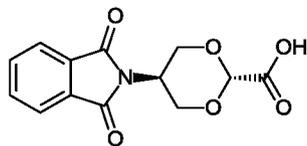
Стадия **21.c:** **2- [транс-2- (гидроксиметил)- 1,3- диоксан- 5- ил]- 2,3- дигидро- 1H- изоиндол- 1,3- дион**



Суспензию **2- [транс- 2- [(бензилокси)метил]- 1,3- диоксан- 5- ил]- 2,3- дигидро- 1H- изоиндол- 1,3- диона** (393 мг, 1.06 ммоль) и Pd/C (10%, 112 мг, 0.11 ммоль) в EtOH (10 мл) и EtOAc (6 мл) перемешивали в атмосфере H_2 в течение 5 ч. Реакционную смесь продували N_2 , нагревали почти до возврата флегмы, а затем фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали *под вакуумом* с получением указанного в названии соединения (94% чистота, 260 мг, 0.93 ммоль, 88% выход) в виде твердого вещества белого цвета, 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7.90 – 7.80 (m, 2H),

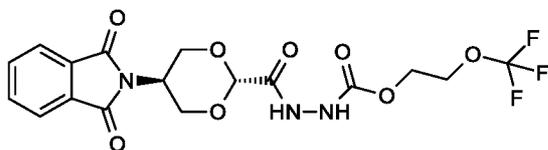
7.79 – 7.66 (m, 2H), 4.78 (t, $J = 4.3$ Гц, 1H), 4.69 – 4.58 (m, 1H), 4.47 (dd, $J = 10.8$ Гц, 2H), 4.07 (dd, $J = 10.7, 4.8$ Гц, 2H), 3.68 (d, $J = 4.2$ Гц, 2H), 1.92 (s, 1H).

Стадия 21.d: *транс*- 5- (1,3- диоксо- 2,3- дигидро- 1*H*- изоиндол- 2- ил)- 1,3- диоксан- 2- карбоновая кислота



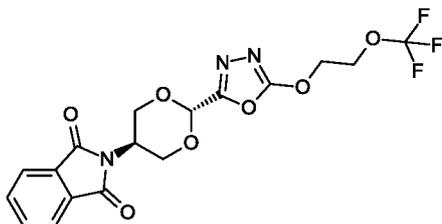
TEMPO (0.13 г, 0.80 ммоль) добавляли к раствору 2- [*транс*- 2- (гидроксиметил)- 1,3- диоксан- 5- ил]- 2,3- дигидро- 1*H*- изоиндол- 1,3- диона (89% чистота, 2.37 г, 8.01 ммоль) в ACN (66 мл) и 0.67 М водном растворе NaH_2PO_4 (66 мл). Реакционную смесь нагревали до 35 °С. Раствор NaClO_2 (80%, 1.83 г, 16.0 ммоль) в H_2O (15 мл) добавляли, а затем NaOCl (5.0%, 0.5 мл, 0.41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 35 °С в течение 20 ч. Еще TEMPO (0.13 г, 0.80 ммоль), NaClO_2 (80%, 1.83 г, 16.0 ммоль) и NaOCl (5.0%, 0.5 мл, 0.41 ммоль) добавляли и реакцию перемешивали при 35 °С в течение 24 ч. Еще TEMPO (0.13 г, 0.80 ммоль), NaClO_2 (80%, 1.83 г, 16.0 ммоль) и NaOCl (5.0%, 0.5 мл, 0.41 ммоль) добавляли и смесь перемешивали при 35 °С в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали *под вакуумом*. Водный остаток подщелачивали pH 9 с использованием насыщенного водного раствора NaHCO_3 , и промывали EtOAc (2 × 20 мл). Водный слой охлаждали до 0 °С и подкисляли до pH 2 путем медленного добавления 1 М водного раствора HCl. Водный слой экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали H_2O (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *под вакуумом* с получением указанного в названии соединения (2.10 г, 7.50 ммоль, 94% выход) в виде порошка грязновато-белого цвета, ^1H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*) δ 7.90 – 7.86 (m, 2H), 7.85 – 7.81 (m, 2H), 5.11 (s, 1H), 4.63 – 4.56 (m, 1H), 4.56 – 4.49 (m, 2H), 4.20 – 4.14 (m, 2H).

Стадия 21.e: *транс*-5-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-2-ил)-*N'*-{2-(трифторметокси)этокси}карбонил}-1,3-диоксан-2-карбогидразид



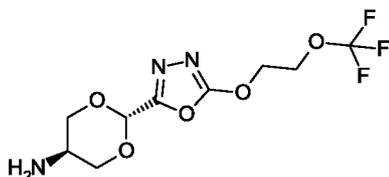
NMM (0.11 мл, 0.959 ммоль) и изобутилкарбонхлоридате (0.12 мл, 0.912 ммоль) добавляли к раствору 2-(трифторметокси)этил *N*-аминокарбамата (90% чистота, 201 мг, 0.959 ммоль, Промежуточное соединение 4) в безводном 2-метил-THF (11 мл) при 0 °С в атмосфере N₂ и перемешивали в течение 15 мин. *Транс*-5-(1,3-диохо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-2-ил)-1,3-диоксан-2-карбоновая кислота (280 мг, 0.959 ммоль) добавляли и смесь нагревали до комнатной температуры. Через 1 ч реакционную смесь гасили H₂O (1 мл) и распределяли между EtOAc (10 мл) и H₂O (10 мл). Органический слой отделяли и промывали последовательно насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл) и соевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали *под вакуумом* с получением указанного в названии соединения (80% чистота, 280 мг, 0.501 ммоль, 52% выход) в виде порошка грязновато-белого цвета, который применяли без дальнейшей очистки, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10.02 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.91 – 7.79 (m, 4H), 5.01 (s, 1H), 4.41 – 4.09 (m, 9H).

Стадия 21.f: 2-[*транс*-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-1,3-диоксан-5-ил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-дион



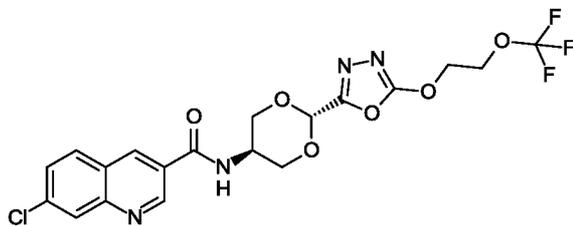
К суспензии *транс*-5-(1,3-диохо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-2-ил)-*N*'-{[2-(трифторметокси)этокси]карбонил}-1,3-диоксан-2-карбогидразида (80% чистота, 325 мг, 0.581 ммоль) в безводном ACN (14 мл) добавляли K₂CO₃ (482 мг, 3.49 ммоль) и TsCl (332 мг, 1.74 ммоль) и перемешивали при 80 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили H₂O (1 мл), и распределяли между EtOAc (10 мл) и H₂O (10 мл). Слои разделяли и водный слой реэкстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл) и соевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали *под вакуумом*. Осадок очищали колоночной хроматографии с обращенной фазой (Способ б) с получением указанного в названии соединения (90% чистота, 99 мг, 0.208 ммоль, 36% выход) в виде порошка грязновато-белого цвета, ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.91 – 7.85 (m, 2H), 7.85 – 7.75 (m, 2H), 5.85 (s, 1H), 4.88 – 4.79 (m, 1H), 4.79 – 4.73 (m, 2H), 4.65 (dd, *J* = 11.3 Гц, 2H), 4.40 – 4.33 (m, 2H), 4.25 (dd, *J* = 11.0, 4.9 Гц, 2H).

Стадия 21.g: *транс*-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-1,3-диоксан-5-амин



К раствору 2-[*транс*-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-1,3-диоксан-5-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона (90% чистота, 99 мг, 0.208 ммоль) в EtOH (3 мл) добавляли $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (80% чистота, 15 мкл, 0.249 ммоль) и смесь перемешивали при 40 °С в течение 48 ч. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и полученный осадок удаляли посредством фильтрации, промывая EtOH. Фильтрат концентрировали *под вакуумом* с получением указанного в названии соединения (60% чистота, 60 мг, 0.120 ммоль, 58% выход) который применяли без дальнейшей очистки, M/Z : 300 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ESI^+ , $\text{RT} = 0.70$ (S1).

Пример 55 (стадия 21.h): 7-хлор-N-[*транс*-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-1,3-диоксан-5-ил]хинолин-3-карбоксамид



Пример 55

Раствор 7-хлорхинолин-3-карбоновой кислоты (25 мг, 0.120 ммоль) в безводном 2-метил-THF (2 мл) при 0 °С обрабатывали NMM (13 мкл, 0.120 ммоль) и изобутилкарбонхлорид (15 мкл, 0.114 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 мин прежде, чем *транс*-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-1,3-диоксан-5-амин (60% чистота, 60 мг, 0.120 ммоль) добавляли медленно и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С, гасили H_2O (5 мл), и затем экстрагировали EtOAc (5 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (5 мл) и солевым раствором (5 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали *под вакуумом*, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Способ 4). Релевантные фракции концентрировали *под вакуумом* при комнатной температуре с получением указанного в названии соединения (4.0 мг, 8.10

мкмоль, 6.7% выход) в виде порошка белого цвета, ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.32 (d, $J = 2.2$ Гц, 1H), 8.64 (d, $J = 2.0$ Гц, 1H), 8.21 (d, $J = 1.9$ Гц, 1H), 7.91 (d, $J = 8.7$ Гц, 1H), 7.63 (dd, $J = 8.7, 2.0$ Гц, 1H), 6.79 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.83 – 4.74 (m, 2H), 4.56 (dd, $J = 11.8, 3.1$ Гц, 2H), 4.51 – 4.43 (m, 1H), 4.42 – 4.36 (m, 2H), 4.00 (dd, $J = 11.9, 5.1$ Гц, 2H), M/Z : 489, 491 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ESI^+ , $\text{RT} = 3.24$ (S4).

II **Анализы**

Анализ высокого содержания НЕК-ATF4 с визуализацией

Примеры соединений тестировали в анализе визуализации высокого содержания НЕК-ATF4 для оценки их фармакологической активности в отношении предотвращения ISR, индуцированного туникамицином. Клетки НЕК293 дикого типа высевали в 384-луночные планшеты для анализа изображений с плотностью 12000 клеток на лунку в питательной среде (содержащей DMEM/F12, 10% FBS, 2 mM L-глутамин, 100 ЕД/мл пенициллина – 100 мкг/мл стрептомицина) и инкубировали при 37°C, 5% CO_2 . Через 24 часа среду заменяли на 50 мкл среды для анализа на лунку (DMEM/F12, 0,3% FBS, 2 mM L-глутамин, 100 ЕД/мл пенициллина – 100 мкг/мл стрептомицина). Примеры соединений серийно разбавляли в DMSO, наносили на промежуточные планшеты и предварительно разбавляли средой для анализа, содержащей 3,3 мкМ туникамицина, с получением 11-кратного превышения конечной концентрации для анализа. В дополнение к области тестирования примера соединения планшеты также содержали несколько контрольных лунок для целей нормализации анализа, лунки, содержащие туникамицин, но не содержащие пример соединения (высокий контроль), а также лунки, не содержащие ни пример соединения, ни туникамицина (низкий контроль). Анализ начинали с переноса 5 мкл из промежуточного планшета в планшеты для анализа с последующей инкубацией в течение 6 ч при 37°C, 5% CO_2 . Затем клетки фиксировали (4% PFA в PBS, 20 мин при комнатной температуре) и подвергали непрямому иммунофлуоресцентному окрашиванию ATF4 (первичное кроличье антитело против ATF4, клон D4B8, Cell Signaling Technologies; вторичное козью антитело Alexa Fluor 488 против IgG кролика (H +L), Thermofisher Scientific). Ядра окрашивали с использованием красителя Hoechst (Thermofisher Scientific), и планшеты визуализировали на платформе визуализации Opera Phenix High Content, оборудованной возбуждением при 405 нм и 488 нм. Наконец, изображения анализировали с использованием алгоритмов на основе сценариев. Основное показание *НЕК-ATF4* контролировало соотношение сигналов ATF4 между ядром и цитоплазмой. Туникамицин индуцировал увеличение общего сигнала ATF4 соотношения, что было предотвращено примерами соединений, модулирующими ISR. Кроме того, показания НЕК-CellCount

были получены путем подсчета количества окрашенных ядер, соответствующих здоровым клеткам. Это показание служило внутренним контролем токсичности. Приведенные в настоящем документе примеры соединений не вызвали значительного снижения CellCount.

НЕК ATF4 активность тестируемых примеров соединений представлена в **Таблице 9** следующим образом:

+++ = IC₅₀ 1-500 нМ, ++ = IC₅₀ >500-2000 нМ, + = IC₅₀ >2000-15000 нМ.

Таблица 9

Номер примера	НЕК-ATF4 активность
2	+++
3	+++
4	+++
5	++
6	+++
8	+++
9	+++
10	++
11	+++
12	++
13	+
14	+
15	+
16	++
17	++
18	+
19	+++
20	+++
21	+++
22	++
23	+
24	+

25	+
26	+
27	+
29	+++
30	++
31	+
32	+
33	++
34	++
35	+
36	+
37	+
38	+
39	+
40	+
42	++
44	++
46	+++
48	+++
49	+++
51	+++
52	+++
54	++
55	+++

Ссылочные источники

(1) Pakos-Zebrucka K, Koryga I, Mních K, Ljujic M, Samali A, Gorman AM. The integrated stress response. *EMBO Rep.* 2016 Oct;17(10):1374-1395. Epub 2016 Sep 14.

(2) Wek RC, Jiang HY, Anthony TG. Coping with stress: eIF2 kinases and translational control. *Biochem Soc Trans.* 2006 Feb;34(Pt 1):7-11.

(3) Donnelly N, Gorman AM, Gupta S, Samali A. The eIF2alpha kinases: their structures and functions. *Cell Mol Life Sci.* 2013 Oct;70(19):3493-511

- (4) Jackson RJ, Hellen CU, Pestova TV. The mechanism of eukaryotic translation initiation and principles of its regulation. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2010 Feb;11(2):113-27
- (5) Lomakin IB, Steitz TA. The initiation of mammalian protein synthesis and mRNA scanning mechanism. *Nature.* 2013 Aug 15;500(7462):307-11
- (6) Pain VM. Initiation of protein synthesis in eukaryotic cells. *Eur J Biochem.* 1996 Mar 15;236(3):747-71
- (7) Pavitt GD. Regulation of translation initiation factor eIF2B at the hub of the integrated stress response. *Wiley Interdiscip Rev RNA.* 2018 Nov;9(6):e1491.
- (8) Krishnamoorthy T, Pavitt GD, Zhang F, Dever TE, Hinnebusch AG. Tight binding of the phosphorylated alpha subunit of initiation factor 2 (eIF2alpha) to the regulatory subunits of guanine nucleotide exchange factor eIF2B is required for inhibition of translation initiation. *Mol Cell Biol.* 2001 Aug;21(15):5018-30.
- (9) Hinnebusch, A. G., Ivanov, I. P., & Sonenberg, N. (2016). Translational control by 5'-untranslated regions of eukaryotic mRNAs. *Science*, 352(6292), 1413 –1416.
- (10) Young, S. K., & Wek, R. C. (2016). Upstream open reading frames differentially regulate gene-specific translation in the integrated stress response. *The Journal of Biological Chemistry*, 291(33), 16927 –16935.
- (11) Lin JH, Li H, Zhang Y, Ron D, Walter P (2009) Divergent effects of PERK and IRE1 signaling on cell viability. *PLoS ONE* 4: e4170
- (12) Tabas I, Ron D. *Nat Cell Biol.* 2011 Mar;13(3):184-90. Integrating the mechanisms of apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress.
- (13) Shore GC, Papa FR, Oakes SA. *Curr Opin Cell Biol.* 2011 Apr;23(2):143-9. Signaling cell death from the endoplasmic reticulum stress response.
- (14) Bi M, Naczki C, Koritzinsky M, Fels D, Blais J, Hu N, Harding H, Novoa I, Varia M, Raleigh J, Scheuner D, Kaufman RJ, Bell J, Ron D, Wouters BG, Koumenis C. *EMBO J.* 2005 Oct 5;24(19):3470-81 ER stress-regulated translation increases tolerance to extreme hypoxia and promotes tumor growth.
- (15) Bobrovnikova-Marjon E, Grigoriadou C, Pytel D, Zhang F, Ye J, Koumenis C, Cavener D, Diehl JA. *Oncogene.* 2010 Jul 8;29(27):3881-95 PERK promotes cancer cell proliferation and tumor growth by limiting oxidative DNA damage.
- (16) Avivar-Valderas A, Salas E, Bobrovnikova-Marjon E, Diehl JA, Nagi C, Debnath J, Aguirre-Ghiso JA. *Mol Cell Biol.* 2011 Sep;31(17):3616-29. PERK integrates autophagy and oxidative stress responses to promote survival during extracellular matrix detachment.
- (17) Blais, J. D.; Addison, C. L.; Edge, R.; Falls, T.; Zhao, H.; Kishore, W.; Koumenis, C.; Harding, H. P.; Ron, D.; Holcik, M.; Bell, J. C. *Mol. Cell. Biol.* 2006, 26, 9517

–9532. PERK-dependent translational regulation promotes tumor cell adaptation and angiogenesis in response to hypoxic stress.

(18) Taalab YM, Ibrahim N, Maher A, Hassan M, Mohamed W, Moustafa AA, Salama M, Johar D, Bernstein L. *Rev Neurosci*. 2018 Jun 27;29(4):387-415. Mechanisms of disordered neurodegenerative function: concepts and facts about the different roles of the protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase (PERK).

(19) Remondelli P, Renna M. *Front Mol Neurosci*. 2017 Jun 16;10:187. The Endoplasmic Reticulum Unfolded Protein Response in Neurodegenerative Disorders and Its Potential Therapeutic Significance.

(20) Halliday M, Mallucci GR. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2015 Jun;41(4):414-27. Review: Modulating the unfolded protein response to prevent neurodegeneration and enhance memory.

(21) Halliday M, Radford H, Sekine Y, Moreno J, Verity N, le Quesne J, Ortori CA, Barrett DA, Fromont C, Fischer PM, Harding HP, Ron D, Mallucci GR. *Cell Death Dis*. 2015 Mar 5;6:e1672. Partial restoration of protein synthesis rates by the small molecule ISRIB prevents neurodegeneration without pancreatic toxicity.

(22) Moreno JA, Radford H, Peretti D, Steinert JR, Verity N, Martin MG, Halliday M, Morgan J, Dinsdale D, Ortori CA, Barrett DA, Tsaytler P, Bertolotti A, Willis AE, Bushell M, Mallucci GR. *Nature* 2012; 485: 507–11. Sustained translational repression by eIF2 α -P mediates prion neurodegeneration.

(23) Skopkova M, Hennig F, Shin BS, Turner CE, Stanikova D, Brennerova K, Stanik J, Fischer U, Henden L, Müller U, Steinberger D, Leshinsky-Silver E, Bottani A, Kurdiova T, Ukropec J, Nyitrayova O, Kolnikova M, Klimes I, Borck G, Bahlo M, Haas SA, Kim JR, Lotspeich-Cole LE, Gasperikova D, Dever TE, Kalscheuer VM. *Hum Mutat*. 2017 Apr;38(4):409-425. EIF2S3 Mutations Associated with Severe X-Linked Intellectual Disability Syndrome MEHMO.

(24) Hamilton EMC, van der Lei HDW, Vermeulen G, Gerver JAM, Lourenço CM, Naidu S, Mierzewska H, Gemke RJJ, de Vet HCW, Uitdehaag BMJ, Lissenberg-Witte BI, VWM Research Group, van der Knaap MS. *Ann Neurol*. 2018 Aug;84(2):274-288. Natural History of Vanishing White Matter.

(25) Bugiani M, Vuong C, Breur M, van der Knaap MS. *Brain Pathol*. 2018 May;28(3):408-421. Vanishing white matter: a leukodystrophy due to astrocytic dysfunction.

(26) Wong YL, LeBon L, Edalji R, Lim HB, Sun C, Sidrauski C. *Elife*. 2018 Feb 28;7. The small molecule ISRIB rescues the stability and activity of Vanishing White Matter Disease eIF2B mutant complexes.

(27) Wong YL, LeBon L, Basso AM, Kohlhaas KL, Nikkel AL, Robb HM, Donnelly-Roberts DL, Prakash J, Swensen AM, Rubinstein ND, Krishnan S, McAllister FE, Haste NV, O'Brien JJ, Roy M, Ireland A, Frost JM, Shi L, Riedmaier S, Martin K, Dart MJ, Sidrauski C. *Elife*. 2019 Jan 9;8. eIF2B activator prevents neurological defects caused by a chronic integrated stress response.

(28) Nguyen HG, Conn CS, Kye Y, Xue L, Forester CM, Cowan JE, Hsieh AC, Cunningham JT, Truillet C, Tameire F, Evans MJ, Evans CP, Yang JC, Hann B, Koumenis C, Walter P, Carroll PR, Ruggero D. *Sci Transl Med*. 2018 May 2;10(439). Development of a stress response therapy targeting aggressive prostate cancer.

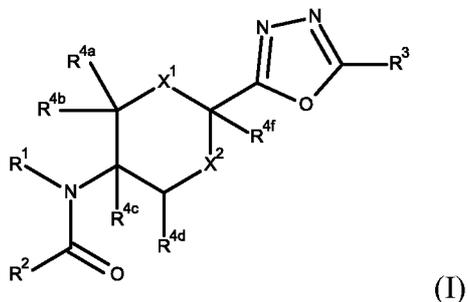
(29) Waring M, *Expert Opinion on Drug Discovery* Volume 5, 2010 - Issue 3, 235-248. Lipophilicity in Drug Discovery.

(30) Alelyunas YW, et.al. *Bioorg.Med.Chem.Lett.*, 20(24) 2010, 7312-7316. Experimental solubility profiling of marketed CNS drugs, exploring solubility limit of CNS discovery candidate.

(31) Redfern WS, et.al., *Cardiovascular Research* 58(2003), 32-45. Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где

X^1 представляет собой $N(R^4)$ и X^2 представляет собой $CH(R^{4c})$, или X^1 и X^2 представляют собой O.

R^1 представляет собой H или C_{1-4} алкил, предпочтительно H, где C_{1-4} алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными,

R^2 представляет собой фенил, нафтил, C_{3-7} циклоалкил, 3-7-ми членный гетероцикл или 7-12-ти членный гетеробисцикл, где R^2 необязательно замещен одним или несколькими R^5 , которые являются одинаковыми или разными, при условии, что если кольцевой атом R^2 , связанный с кольцевым атомом, присоединяющим R^2 к атому углерода амидной группы, как показано в формуле (I), представляет собой кислород, тогда кольцевой атом, присоединяющий R^2 к атому углерода амидной группы, не замещен заместителем H или F,

R^5 независимо представляет собой галоген, CN, $C(O)OR^6$, OR^6 , $C(O)R^6$, $C(O)N(R^6R^{6a})$, $S(O)_2N(R^6R^{6a})$, $S(O)N(R^6R^{6a})$, $S(O)_2R^6$, $S(O)R^6$, $N(R^6)S(O)_2N(R^{6a}R^{6b})$, SR^6 , $N(R^6R^{6a})$, NO_2 , $OC(O)R^6$, $N(R^6)C(O)R^{6a}$, $N(R^6)S(O)_2R^{6a}$, $N(R^6)S(O)R^{6a}$, $N(R^6)C(O)OR^{6a}$, $N(R^6)C(O)N(R^{6a}R^{6b})$, $OC(O)N(R^6R^{6a})$, оксо (=O), где кольцо является по меньшей мере частично насыщенным, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил или C_{2-6} алкинил, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещены одним или несколькими R^7 , которые являются одинаковыми или разными,

R^6 , R^{6a} , R^{6b} независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно

замещены одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными,

R^7 представляет собой галоген, CN, $C(O)OR^8$, OR^8 , $C(O)R^8$, $C(O)N(R^8R^{8a})$, $S(O)_2N(R^8R^{8a})$, $S(O)N(R^8R^{8a})$, $S(O)_2R^8$, $S(O)R^8$, $N(R^8)S(O)_2N(R^{8a}R^{8b})$, SR^8 , $N(R^8R^{8a})$, NO_2 , $OC(O)R^8$, $N(R^8)C(O)R^{8a}$, $N(R^8)SO_2R^{8a}$, $N(R^8)S(O)R^{8a}$, $N(R^8)C(O)N(R^{8a}R^{8b})$, $N(R^8)C(O)OR^{8a}$ или $OC(O)N(R^8R^{8a})$,

R^8 , R^{8a} , R^{8b} независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещены одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными,

R^3 представляет собой OR^9 , SR^{9a} , $N(R^9R^{9a})$, A^1 , C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил или C_{2-6} алкинил, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещены одним или несколькими R^{10} , которые являются одинаковыми или разными,

R^9 , R^{9a} независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и A^1 , где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещены одним или несколькими R^{11} , которые являются одинаковыми или разными,

R^{10} представляет собой галоген, OR^{12} , CN или A^1 ,

R^{11} представляет собой галоген, CN, OR^{12} , OA^1 или A^1 ,

R^{12} представляет собой H или C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными,

A^1 представляет собой фенил, C_{3-7} циклоалкил, C_{4-12} бициклоалкил или 3-7-членный гетероцикл, где A^1 необязательно замещен одним или несколькими R^{13} , которые являются одинаковыми или разными,

R^{13} представляет собой R^{14} , OH, OR^{14} , галоген или CN, и

R^{14} представляет собой циклопропил, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил или C_{2-6} алкинил, где R^{14} необязательно замещен одним или несколькими R^{15} , которые являются одинаковыми или разными, или

два R^{13} соединены, с образованием вместе с атомами, к которым они присоединены, кольца A^2 ,

R^{15} представляет собой галоген, CN или OR^{16} ,

R^{16} представляет собой H или C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными,

A^2 представляет собой фенил, C_{3-7} циклоалкил или 3-7-членный гетероцикл, где A^2 необязательно замещен одним или несколькими R^{17} , которые являются одинаковыми или разными,

R^{17} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил или C_{2-6} алкинил, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещены одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными,

R^4 представляет собой H, $C(O)OC_{1-4}$ алкил или C_{1-4} алкил, где $C(O)OC_{1-4}$ алкил и C_{1-4} алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, OH и O- C_{1-3} алкила, где заместители являются одинаковыми или разными,

R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4f} независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена и C_{1-4} алкила, и

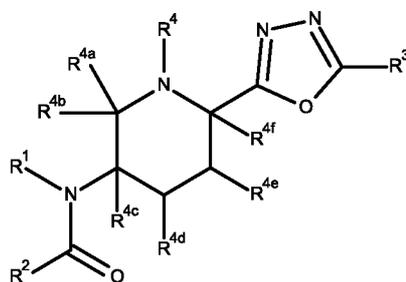
R^{4d} , R^{4e} независимо выбраны из группы, состоящей из H, OH, OC_{1-4} алкила, галогена и C_{1-4} алкила,

или R^4 и один из R^{4d} и R^{4e} образуют метиленовую или этиленовую группу ,

или R^4 и R^{4c} образуют этиленовую группу ,

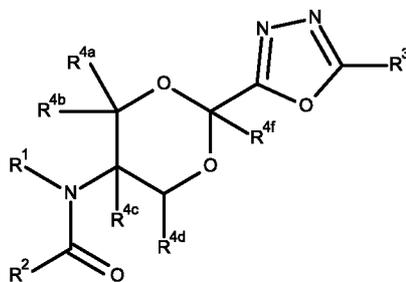
или R^{4b} и R^{4d} образуют ковалентную простую связь.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где в формуле (I) X^1 представляет собой $N(R^4)$ и X^2 представляет собой $CH(R^{4c})$ согласно формуле (I-1)



(I-1).

3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где X^1 и X^2 в формуле (I) представляют собой O согласно формуле (I-2)



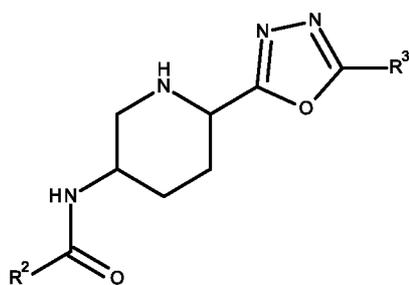
(I-2).

4. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где R^4 представляет собой H, CH_3 , CH_2CH_3 или $CH_2CH_2OCH_3$, предпочтительно, H или CH_3 , более предпочтительно H.

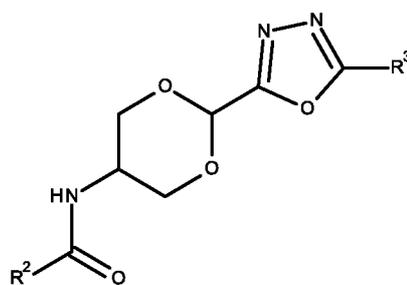
5. Соединение по любому из пп. 1 - 4 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4f} независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена и C_{1-4} алкила, и R^{4d} , R^{4e} независимо выбраны из группы, состоящей из H, OH, OC_{1-4} алкила, галогена и C_{1-4} алкила, предпочтительно R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4f} , R^{4d} , R^{4e} независимо выбраны из группы, состоящей из H, F и CH_3 , более предпочтительно R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4f} , R^{4d} , R^{4e} представляют собой H.

6. Соединение по любому из пп. 1 - 5 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где R^1 представляет собой H или CH_3 , предпочтительно H.

7. Соединение по любому из пп. 1 - 6 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где R^1 , R^4 , R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4f} , R^{4d} , R^{4e} в формуле (I-1) представляют собой H согласно формуле (Ia-1) или где R^1 , R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4f} , R^{4d} в формуле (I-2) представляют собой H согласно формуле (Ia-2),



(Ia-1)



(Ia-2)

8. Соединение по любому из пп. 1 - 7 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где R^2 представляет собой фенил, пиридил, тиофенил, 1H-индолил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, пиразоло[1,5-a]пиридинил, пирроло[1,2-a]пирозинил, индолизинил, хроменил, бензофуранил или 2H-1,3-бензодиоксолил, предпочтительно фенил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, тиофен-2-ил, 1H-индол-2-ил, хинолин-2-ил, хинолин-3-ил, хинолин-6-ил, хинолин-7-ил, изохинолин-3-ил, хиназолин-2-ил, пиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил, пирроло[1,2-a]пирозин-3-ил, индолизин-2-ил, хромен-3-ил, бензофуран-2-ил или 2H-1,3-бензодиоксол-5-ил, и где R^2 необязательно замещен одним или несколькими R^5 , которые являются одинаковыми или разными, при условии, что если кольцевой атом R^2 , связанный с кольцевым атомом, присоединяющим R^2 к атому углерода амидной группы, как показано в формуле (I), представляет собой кислород, тогда кольцевой атом, присоединяющий R^2 к атому углерода амидной группы, не замещен заместителем H или F.

9. Соединение по любому из пп. 1 - 8 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где R^2 замещен одним, двумя или тремя R^5 , которые являются одинаковыми или разными.

10. Соединение по любому из пп. 1 - 9 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где R^5 представляет собой F, Cl, CH_3 , CF_3 , OCF_3 или OCH_2CF_3 .

11. Соединение по любому из пп. 1 - 10 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где R^3 представляет собой OR^9 и R^9 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{2-6} алкенил, где C_{1-6} алкил и C_{2-6} алкенил замещены одним или несколькими R^{11} , которые являются одинаковыми или разными.

12. Соединение по любому из пп. 1 - 11 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где R^3 представляет собой OR^9 и R^9 представляет собой C_{1-6} алкил, предпочтительно этил, где C_{1-6} алкил замещен одним R^{11} .

13. Соединение по любому из пп. 1 - 12 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где R^3 представляет собой $OCH_2CH_2OCF_3$.

14. Соединение по любому из пп. 1 - 11 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где R^3 представляет собой OR^9 и R^9 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{2-6} алкенил, предпочтительно бут-2-енил, где C_{1-6} алкил и C_{2-6} алкенил каждый замещен тремя F, более предпочтительно R^3 представляет собой $OCH_2CH=CHCF_3$.

15. Соединение по любому из пп. 1 - 10 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где R^3 представляет собой A^1 , предпочтительно фенил или циклобутил, где A^1 необязательно замещен одним или несколькими R^{13} , которые являются одинаковыми или разными.

16. Соединение по любому из пп. 1 - 10 и 15 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где A^1 замещен одним или two, предпочтительно один R^{13} .

17. Соединение по любому из пп. 1 - 10, 15 и 16 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где R^{13} представляет собой CH_3 , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , $OCHF_2$, OCH_2CF_3 , OCF_3 , OCH_3 , F или Cl, предпочтительно Cl или OCF_3 .

18. Соединение по любому из пп. 1 - 17 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где R^1 , R^2 , R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4f} , R^{4d} , R^3 , X^1 , X^2 в формуле (I) выбраны, получая:

трет-бутил (2*R*,5*S*)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-[6-(трифторметил)хинолин-2-амидо]пиперидин-1-карбоксилат,
N-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}]пиперидин-3-ил]-6-(трифторметил)хинолин-2-карбоксамид,

- 7-хлор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]хинолин-3-карбоксамид,
- 7-хлор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]-2*H*-хромен-3-карбоксамид,
- 7-хлор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]изохинолин-3-карбоксамид,
- 6-хлор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]хиназолин-2-карбоксамид,
- трет-бутил* (2*R*,5*S*)-5-(6-хлорхинолин-3-амидо)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,
- 6-хлор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]хинолин-3-карбоксамид,
- 5-хлор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]-1-бензофуран-2-карбоксамид,
- 3-хлор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]хинолин-7-карбоксамид,
- 7-хлор-6-фтор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]хинолин-3-карбоксамид,
- 5-хлор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-карбоксамид,
- 6-(2,2,2-трифторэтокси)-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]пиридин-3-карбоксамид,
- N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]-2-(трифторметил)хинолин-6-карбоксамид,
- 7-хлор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]пирроло[1,2-*a*]пиразин-3-карбоксамид,
- 6-(трифторметокси)-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]пиридин-3-карбоксамид,
- 3,4-дихлор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]бензамид,
- 4-хлор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]бензамид,
- 7-хлор-8-фтор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]хинолин-3-карбоксамид,

- 7-хлор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]индолизин-2-карбоксамид,
- 6-хлор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]индолизин-2-карбоксамид,
- 1-метил-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]-5-(трифторметил)-1*H*-индол-2-карбоксамид,
- 3-хлор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]бензамид,
- 3,5-диметил-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]бензамид,
- 3,4-диметил-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]бензамид,
- 4,5-диметил-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]тиофен-2-карбоксамид,
- 4-метил-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]бензамид,
- трет-бутил* (2*R*,5*S*)-5-[4-(трифторметокси)бензамидо]-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,
- 4-(трифторметокси)-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]бензамид,
- 2,2-дифтор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]-2*H*-1,3-бензодиоксол-5-карбоксамид,
- 4-хлор-3-метил-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]бензамид,
- 4-хлор-3,5-дифтор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]бензамид,
- 3-фтор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]-4-(трифторметил)бензамид,
- 3-хлор-4-(трифторметокси)-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]бензамид,
- 4-фтор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]-3-(трифторметил)бензамид,
- 3-хлор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]-4-(трифторметил)бензамид,

- 4-хлор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]-3-(трифторметил)бензамид,
- 4,5-дихлор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид,
- 5,6-дихлор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид,
- 4-хлор-3-(трифторметокси)-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]бензамид,
- трет-бутил* (2*R*,5*S*)-5-[[1-метил-6-(трифторметил)индол-2-карбонил]амино]-2-[5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат,
- 1-метил-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-[5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-пиперидил]-6-(трифторметил)индол-2-карбоксамид,
- трет-бутил* (2*R*,5*S*)-5-[(3-хлор-4-метил-бензоил)амино]-2-[5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат,
- 3-хлор-4-метил-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-[5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-пиперидил]бензамид,
- трет-бутил* (2*R*,5*S*)-2-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(7-хлорхинолин-3-карбонил)амино]пиперидин-1-карбоксилат,
- 7-хлор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-пиперидил]хинолин-3-карбоксамид,
- трет-бутил* (2*R*,5*S*)-5-[(7-хлорхинолин-3-карбонил)амино]-2-[5-[(*E*)-4,4,4-трифторбут-2-енокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат,
- 7-хлор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-[5-[(*E*)-4,4,4-трифторбут-2-енокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-пиперидил]хинолин-3-карбоксамид,
- 7-хлор-*N*-[(3*R*,6*S*)-6-[5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-пиперидил]хинолин-3-карбоксамид,
- трет-бутил* (2*R*,5*S*)-5-(7-хлорхинолин-3-амидо)-2-{5-[(1*s*,3*s*)-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,
- 7-хлор-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[(1*s*,3*s*)-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]хинолин-3-карбоксамид,
- 7-хлор-*N*-[(3*R*,6*S*)-6-{5-[(1*s*,3*s*)-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]хинолин-3-карбоксамид,
- трет-бутил* (2*S*,5*R*)-5-[(3,4-дихлорбензоил)амино]-2-[5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат,

3,4-дихлор-*N*-[(3*R*,6*S*)-6-[5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-пиперидил]бензамид,
трет-бутил (2*S*,5*R*)-5-(7-хлорхинолин-3-амидо)-2-{5-[(1*s*,3*s*)-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,
трет-бутил (2*S*,5*R*)-5-(7-хлорхинолин-3-амидо)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,
трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-[4-хлор-3-(трифторметокси)бензамидо]-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,
трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-(5,6-дихлорпиперидин-2-амидо)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,
трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-(4,5-дихлорпиперидин-2-амидо)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,
трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-[4-хлор-3-(трифторметил)бензамидо]-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,
трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-[3-хлор-4-(трифторметокси)бензамидо]-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,
трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-[4-фтор-3-(трифторметил)бензамидо]-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,
трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-[3-хлор-4-(трифторметил)бензамидо]-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,
трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-[3-фтор-4-(трифторметил)бензамидо]-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,
трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-(4-хлор-3,5-дифторбензамидо)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,
трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-(4-хлор-3-метилбензамидо)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,
трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-(2,2-дифтор-2*H*-1,3-бензодиоксол-5-амидо)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,
трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-(4-метилбензамидо)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,
трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-(4,5-диметилтиофен-2-амидо)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,
трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-(3,4-диметилбензамидо)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,

трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-(3,5-диметилбензамидо)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,

трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-(3-хлорбензамидо)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,

трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-[1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-индол-2-амидо]-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,

трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-(6-хлориндолизин-2-амидо)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,

трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-(7-хлориндолизин-2-амидо)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,

трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-(7-хлор-8-фторхинолин-3-амидо)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,

трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-(4-хлорбензамидо)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,

трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-(3,4-дихлорбензамидо)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,

трет-бутил (2*R*,5*S*)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-[6-(трифторметокси)пиридин-3-амидо] пиперидин-1-карбоксилат,

трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-{7-хлорпирроло[1,2-а]пирозин-3-амидо}-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,

трет-бутил (2*R*,5*S*)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-[2-(трифторметил)хинолин-6-амидо] пиперидин-1-карбоксилат,

трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-[6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-амидо]-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,

трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-{5-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-2-амидо}-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,

трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-(7-хлор-6-фторхинолин-3-амидо)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,

трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-(3-хлорхинолин-7-амидо)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,

трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-(5-хлор-1-бензофуран-2-амидо)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,

трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-(6-хлорхиназолин-2-амидо)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат,

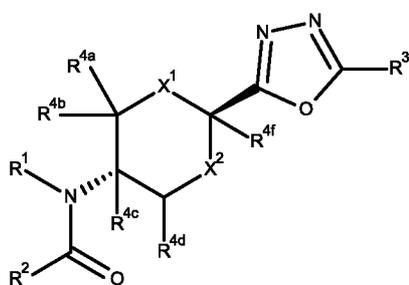
трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-(7-хлоризохинолин-3-амидо)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокс]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат,

трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-(7-хлор-2*H*-хромен-3-амидо)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокс]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат,

трет-бутил (2*R*,5*S*)-5-(7-хлорхинолин-3-амидо)-2-{5-[2-(трифторметокси)этокс]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат или

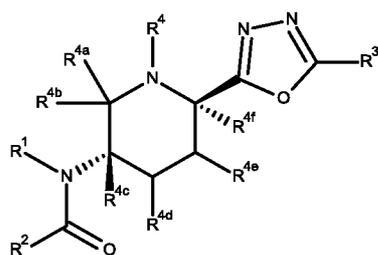
7-хлор-*N*-[*транс*-2-{5-[2-(трифторметокси)этокс]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-1,3-диоксан-5-ил]хинолин-3-карбоксамид.

19. Соединение по любому из пп. 1 - 18 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где формула (I) имеет стереохимию, как показано в формуле (Ib)

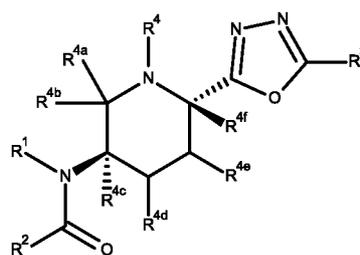


(Ib).

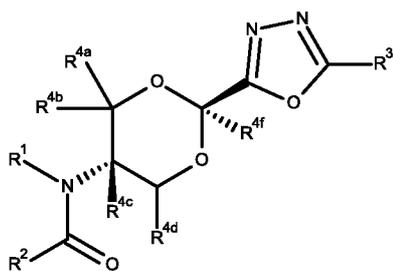
20. Соединение по любому из пп. 1 - 19 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где формула (I) имеет стереохимию, как показано в формулах (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4)



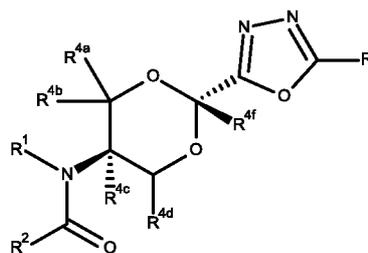
(Ib-1)



(Ib-2)



(Ib-3)



(Ib-4).

21. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер

по любому из пп. 1-20 вместе с фармацевтически приемлемым носителем, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими биологически активными соединениями или фармацевтическими композициями.

22. Соединение по любому из пп. 1 - 20 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер для применения в качестве лекарственного средства.

23. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер по любому из пп. 1-20 или фармацевтическая композиция по п. 21 для применения в способе лечения или профилактики одного или нескольких заболеваний или нарушений, связанных с интегрированным ответом на стресс.

24. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер по любому из пп. 1-20 или фармацевтическая композиция по п. 21 для применения в способе лечения или профилактики одного или нескольких заболеваний или нарушений, выбранных из группы, состоящей из лейкодистрофии, синдрома умственной отсталости, нейродегенеративных заболеваний и нарушений, неопластических заболеваний, инфекционных заболеваний, воспалительных заболеваний, заболеваний опорно-двигательного аппарата, метаболических заболеваний, заболеваний глаз, а также заболеваний, выбранных из группы, состоящей из фиброза органов, хронических и острых заболеваний печени, хронических и острых заболеваний легких, хронических и острых заболеваний почек, инфаркта миокарда, сердечно-сосудистых заболеваний, аритмий, атеросклероза, травм спинного мозга, ишемического инсульта и невропатической боли.